

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie
Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie

Elke dosis (0,2 ml) bevat 10 microgram (mcg) lixisenatide (50 mcg per ml).

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

Elke dosis (0,2 ml) bevat 20 microgram (mcg) lixisenatide (100 mcg per ml).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke dosis bevat 540 microgram metacresol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lyxumia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 om glykemische controle te bereiken in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of basale insuline wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle geven (zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over de verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsdosis: de aanvangsdosis bedraagt 10 mcg lixisenatide eenmaal daags gedurende 14 dagen.

Onderhoudsdosis: op dag 15 wordt begonnen met een vaste onderhoudsdosis van 20 mcg lixisenatide eenmaal daags.

Voor de aanvangsdosis is Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie beschikbaar.

Voor de onderhoudsdosis is Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie beschikbaar.

Wanneer Lyxumia toegevoegd wordt aan een bestaande behandeling met metformine, kan de huidige dosis metformine onveranderd voortgezet worden.

Wanneer Lyxumia toegevoegd wordt aan een bestaande behandeling met een sulfonyleureumderivaat of met een basale insuline, kan een vermindering van de dosis sulfonyleureumderivaat of basale insuline overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verlagen. Lyxumia dient niet te worden gegeven in combinatie met een basale insuline en een sulfonyleureumderivaat vanwege het verhoogde risico op hypoglykemie (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van Lyxumia vereist geen specifieke controle van de bloedglucoseconcentratie. Wanneer Lyxumia echter gebruikt wordt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of een basale insuline

kan controle of zelfcontrole van de bloedglucoseconcentratie nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat of de basale insuline aan te passen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie.

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) of met terminale nierziekte. Het gebruik van lixisenatide wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lixisenatide bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lyxumia moet subcutaan geïnjecteerd worden in de dij, buik of bovenarm. Lyxumia mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

De injectie wordt eenmaal daags toegediend, binnen het uur voorafgaand aan een maaltijd. Het geniet de voorkeur om, wanneer de meest geschikte maaltijd is gekozen, de prandiale injectie van Lyxumia elke dag voor dezelfde maaltijd toe te dienen. Indien een dosis wordt gemist, moet deze geïnjecteerd worden binnen het uur voorafgaand aan de volgende maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is geen therapeutische ervaring met lixisenatide bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Lyxumia mag bij deze patiënten niet gebruikt worden. Lixisenatide mag niet gebruikt worden voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Acute pancreatitis

Het gebruik van glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)receptoragonisten is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Er werden met lixisenatide enkele gevallen van acute pancreatitis gemeld alhoewel er geen oorzakelijk verband kon worden vastgesteld. Patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige buikpijn. Indien pancreatitis vermoed wordt, moet de behandeling met lixisenatide gestaakt worden. Wanneer acute pancreatitis bevestigd wordt, mag de behandeling met lixisenatide niet worden hervat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met pancreatitis in hun voorgeschiedenis.

Ernstige gastro-intestinale aandoeningen

Het gebruik van GLP-1-receptoragonisten kan gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen. Lixisenatide is niet onderzocht bij patiënten met ernstige gastro-intestinale aandoeningen waaronder ernstige gastroparese. Daarom wordt het gebruik van lixisenatide bij deze patiënten niet aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) of met terminale nierziekte. Het gebruik ervan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met terminale nierziekte wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hypoglykemie

Patiënten die Lyxumia samen met een sulfonylureumderivaat of samen met een basale insuline krijgen, kunnen een verhoogd risico op hypoglykemie hebben. Een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of basale insuline kan overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.2). Lixisenatide dient niet te worden gegeven in combinatie met een basale insuline en een sulfonylureumderivaat vanwege het verhoogde risico op hypoglykemie.

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

De vertraging van de maaglediging door lixisenatide kan de absorptiesnelheid van oraal toegediende geneesmiddelen verminderen. Lixisenatide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die orale geneesmiddelen gebruiken die een snelle gastro-intestinale absorptie vereisen, die een nauwkeurige klinische controle vereisen of die een nauwe therapeutische breedte hebben. Specifieke aanbevelingen over de inname van dergelijke geneesmiddelen staan beschreven in rubriek 4.5.

Niet-onderzochte populaties

Lixisenatide is niet onderzocht in combinatie met dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers.

Dehydratie

Patiënten die behandeld worden met lixisenatide moeten op de hoogte gebracht worden van het mogelijke risico op dehydratie in verband met gastro-intestinale bijwerkingen. Zij moeten voorzorgsmaatregelen nemen om vochtdepletie te voorkomen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat metacresol, dat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lixisenatide is een peptide en wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450. Bij *in vitro*-onderzoek had lixisenatide geen invloed op de activiteit van cytochroom P450 iso-enzymen of op geteste humane transporteiwitten.

De vertraging van de maaglediging door lixisenatide kan de absorptiesnelheid van oraal toegediende geneesmiddelen verminderen. Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die een nauwe therapeutische breedte hebben of met geneesmiddelen die een nauwkeurige klinische controle vereisen, moeten zorgvuldig worden gevolgd, vooral bij aanvang van de behandeling met lixisenatide. Deze geneesmiddelen moeten op een gestandaardiseerde wijze in relatie tot lixisenatide worden ingenomen. Wanneer dergelijke geneesmiddelen met voedsel moeten worden ingenomen, moet patiënten geadviseerd worden om deze, zo mogelijk, in te nemen tijdens een maaltijd waarbij geen lixisenatide wordt toegediend.

Bij orale geneesmiddelen die voor hun werkzaamheid vooral afhankelijk zijn van drempelconcentraties, zoals antibiotica, moet patiënten aangeraden worden om die geneesmiddelen ten minste 1 uur voor of 4 uur na de injectie met lixisenatide in te nemen.

Maagsapresistente preparaten die bestanddelen bevatten die gevoelig zijn voor degradatie in de maag dienen 1 uur voor of 4 uur na de injectie met lixisenatide toegediend te worden.

Paracetamol

Paracetamol werd gebruikt als modelgeneesmiddel voor de beoordeling van het effect van lixisenatide op de maaglediging. Na toediening van een enkelvoudige dosis paracetamol van 1000 mg waren de AUC en de $t_{1/2}$ van paracetamol ongewijzigd, ongeacht het moment van toediening (voor of na de injectie met lixisenatide). Wanneer de dosis paracetamol 1 of 4 uur na de injectie van 10 mcg lixisenatide werd toegediend, nam de C_{max} van paracetamol af met respectievelijk 29% en 31%, en werd de mediane t_{max} vertraagd met respectievelijk 2,0 en 1,75 uur. Een verdere vertraging van de t_{max} en een vermindering van de C_{max} van paracetamol zijn voorspeld voor de 20 mcg onderhoudsdosis. Er werden geen effecten op de C_{max} en t_{max} van paracetamol waargenomen wanneer paracetamol 1 uur voor de injectie met lixisenatide werd toegediend.

Op basis van deze resultaten is een dosisaanpassing van paracetamol niet nodig, maar wanneer een snel intreden van de werking noodzakelijk is, moet er rekening worden gehouden met de vertraagde t_{\max} die werd waargenomen wanneer paracetamol 1-4 uur na injectie met lixisenatide werd toegediend.

Orale anticonceptiva

Na toediening van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) 1 uur voor of 11 uur na toediening van 10 mcg lixisenatide, waren de C_{\max} , AUC, $t_{1/2}$ en t_{\max} van ethinylestradiol en levonorgestrel ongewijzigd.

Toediening van het orale anticonceptivum 1 uur vóór of 4 uur na lixisenatide had geen invloed op de AUC en $t_{1/2}$ van ethinylestradiol en levonorgestrel, terwijl de C_{\max} van ethinylestradiol afnam met respectievelijk 52% en 39%, en de C_{\max} van levonorgestrel afnam met respectievelijk 46% en 20%, en de mediane t_{\max} vertraagd werd met 1 tot 3 uur.

De afname van de C_{\max} heeft een beperkte klinische relevantie en dosisaanpassing van orale anticonceptiva is niet nodig.

Atorvastatine

Wanneer 20 mcg lixisenatide en 40 mg atorvastatine gedurende 6 dagen tegelijkertijd in de ochtend toegediend werden had dat geen invloed op de blootstelling aan atorvastatine, terwijl de C_{\max} afnam met 31% en de t_{\max} vertraagd werd met 3,25 uur.

Een dergelijke vertraging van de t_{\max} werd niet waargenomen wanneer atorvastatine in de avond werd toegediend en lixisenatide in de ochtend, maar de AUC en C_{\max} van atorvastatine namen toe met respectievelijk 27% en 66%.

Deze veranderingen zijn klinisch niet relevant en er is daarom geen dosisaanpassing van atorvastatine nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide.

Warfarine en andere cumarinederivaten

Na gelijktijdige toediening van 25 mg warfarine met een herhaalde dosis van 20 mcg lixisenatide waren er geen effecten op de AUC of INR (International Normalised Ratio), terwijl de C_{\max} afnam met 19% en de t_{\max} vertraagd werd met 7 uur.

Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing van warfarine nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide. Bij patiënten die warfarine en/of cumarinederivaten krijgen, wordt frequente controle van de INR echter aanbevolen bij aanvang of bij stoppen van de behandeling met lixisenatide.

Digoxine

Na gelijktijdige toediening van 20 mcg lixisenatide en 0,25 mg digoxine bij steady state was de AUC van digoxine onveranderd. De t_{\max} van digoxine werd met 1,5 uur vertraagd en de C_{\max} nam af met 26%.

Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing van digoxine nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide.

Ramipril

Na gelijktijdige toediening van 20 mcg lixisenatide en 5 mg ramipril gedurende 6 dagen nam de AUC van ramipril toe met 21%, terwijl de C_{\max} afnam met 63%. De AUC en C_{\max} van de actieve metaboliet (ramiprilaat) veranderden niet. De t_{\max} van ramipril en ramiprilaat werden vertraagd met ongeveer 2,5 uur.

Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing van ramipril nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Lyxumia wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Lyxumia bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Lyxumia dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. In plaats daarvan wordt het gebruik van insuline aangeraden. Indien een patiënte zwanger wil worden of zwanger wordt, dient de behandeling met Lyxumia stopgezet te worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Lyxumia in de moedermelk wordt uitgescheiden. Lyxumia mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wijst niet op directe schadelijke effecten voor de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lixisenatide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruik in combinatie met een sulfonylureumderivaat of een basale insuline moet patiënten geadviseerd worden voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ruim 2.600 patiënten hebben Lyxumia alleen of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat (met of zonder metformine) of een basale insuline (met of zonder metformine, of met of zonder een sulfonylureumderivaat) gekregen in 8 grote placebo- of actief-gecontroleerde fase III-onderzoeken.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken waren misselijkheid, braken en diarree. Deze reacties waren doorgaans licht van ernst en van voorbijgaande aard. Daarnaast traden hypoglykemie (wanneer Lyxumia gebruikt werd in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of een basale insuline) en hoofdpijn op. Allergische reacties zijn gemeld bij 0,4% van de met Lyxumia behandelde patiënten.

Bijwerkingentabel

Tabel 1 vermeldt de bijwerkingen die tijdens de hele behandelingsperiode van placebo- en actief-gecontroleerde fase III-onderzoeken zijn gemeld. De tabel vermeldt bijwerkingen die optraden met een incidentie > 5% indien de frequentie hoger lag bij de met Lyxumia behandelde patiënten dan bij de met alle comparators behandelde patiënten. De tabel vermeldt ook bijwerkingen die optraden met een frequentie $\geq 1\%$ in de Lyxumiagroep indien de frequentie groter was dan tweemaal de frequentie in de groep met alle comparators.

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$. Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen vermeld in afnemende volgorde van frequentie.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in placebo- en actief-gecontroleerde fase III-onderzoeken tijdens de hele behandelingsperiode (inclusief de periode na de hoofdperiode van 24 weken behandeling in onderzoeken met een totale behandelingsperiode van ≥ 76 weken).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Griep Bovenste- luchtweginfectie Cystitis Virale infectie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of een basale insuline)	Hypoglykemie (in combinatie met alleen metformine)		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Somnolentie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea Braken Diarree	Dyspepsie		Vertraagde maaglediging
Lever- en gelaandoeningen			Cholelithiase Cholecystitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pruritus op de injectieplaats		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Hypoglykemie

Bij patiënten die Lyxumia als monotherapie namen, kwam symptomatische hypoglykemie voor bij 1,7% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 1,6% van de patiënten die placebo kregen. Wanneer Lyxumia gebruikt werd in combinatie met alleen metformine, trad symptomatische hypoglykemie in de hele behandelingsperiode op bij 7,0% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 4,8% van de patiënten die placebo kregen.

Bij patiënten die Lyxumia namen in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine, trad symptomatische hypoglykemie op bij 22,0% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 18,4% van de met placebo behandelde patiënten tijdens de hele behandelingsperiode (3,6% absoluut verschil). Wanneer Lyxumia werd gegeven in combinatie met een basale insuline met of zonder metformine, trad tijdens de hele behandelingsperiode symptomatische hypoglykemie op bij 42,1% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 38,9% van de patiënten die placebo kregen (3,2% absoluut verschil).

Wanneer Lyxumia werd gegeven met alleen een sulfonylureumderivaat, trad symptomatische hypoglykemie tijdens de hele behandelingsperiode op bij 22,7% van de met lixisenatide behandelde patiënten tegenover 15,2% van de patiënten die placebo kregen (7,5% absoluut verschil). Wanneer Lyxumia gegeven werd met een sulfonylureumderivaat en een basale insuline, trad symptomatische hypoglykemie op bij 47,2% van de met lixisenatide behandelde patiënten in vergelijking met 21,6% van de patiënten die placebo kregen (25,6% absoluut verschil).

Over het geheel genomen trad ernstige symptomatische hypoglykemie soms op (0,4% bij met lixisenatide behandelde patiënten en 0,2% bij patiënten die placebo kregen) tijdens de hele behandelingsperiode van de placebogecontroleerde fase III-onderzoeken.

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid en braken waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling. De incidentie van misselijkheid lag hoger in de lixisenatidegroep (26,1%) in vergelijking met de placebogroep (6,2%) en de incidentie van braken lag hoger in de lixisenatidegroep (10,5%) dan in de placebogroep (1,8%). Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht van ernst en van voorbijgaande aard, en traden op in de eerste 3 weken na het starten van de behandeling. Tijdens de daaropvolgende weken namen ze progressief af.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats werden tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling gemeld bij 3,9% van de patiënten die Lyxumia kregen en bij 1,4% van de patiënten die placebo kregen. Het merendeel van deze reacties was licht van ernst en leidde meestal niet tot stopzetting van de behandeling.

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de potentieel immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met Lyxumia antilichamen tegen lixisenatide ontwikkelen. Aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling in placebogecontroleerde onderzoeken had 69,8% van de met lixisenatide behandelde patiënten een positieve antilichaamstatus. Het percentage patiënten dat antilichaampositief was, was aan het einde van de hele behandelingsperiode van 76 weken vergelijkbaar. Aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling had 32,2% van de patiënten met een positieve antilichaamstatus een antilichaamconcentratie die boven de ondergrens voor kwantificatie lag, en aan het einde van de hele behandelingsperiode van 76 weken had 44,7% van de patiënten een antilichaamconcentratie die boven de ondergrens voor kwantificatie lag. Na het stoppen van de behandeling werden enkele antilichaampositieve patiënten gevolgd voor wat betreft hun antilichaamstatus. Het percentage nam af tot ongeveer 90% binnen 3 maanden en tot 30% binnen 6 maanden en daarna.

De verandering in HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde was vergelijkbaar ongeacht de antilichaamstatus (positief of negatief).

Van de met lixisenatide behandelde patiënten bij wie het HbA_{1c} was gemeten, had 79,3% ofwel een negatieve antilichaamstatus ofwel een antilichaamconcentratie die onder de ondergrens voor kwantificatie lag. De resterende 20,7% van de patiënten had een gekwantificeerde antilichaamconcentratie. In de subgroep van patiënten (5,2%) met de hoogste antilichaamconcentraties was de gemiddelde verbetering van het HbA_{1c} op week 24 en week 76 klinisch relevant. Er was echter variatie in de glykemische respons en 1,9% had geen verlaging in HbA_{1c}.

De antilichaamstatus (positief of negatief) is geen voorspeller van de verlaging van het HbA_{1c} voor individuele patiënten.

Er was geen verschil in het totale veiligheidsprofiel tussen patiënten ongeacht hun antilichaamstatus, met uitzondering van een toename van de incidentie van reacties op de injectieplaats (4,7% bij antilichaampositieve patiënten in vergelijking met 2,5% bij antilichaamnegatieve patiënten gedurende de gehele behandelperiode). Het merendeel van de reacties op de injectieplaats was licht van ernst, ongeacht de antilichaamstatus.

Er was geen kruisreactiviteit met natief glucagon of endogeen GLP-1.

Allergische reacties

Allergische reacties mogelijk geassocieerd met lixisenatide (zoals anafylactische reacties, angio-oedeem en urticaria) zijn tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling gemeld bij 0,4% van de met lixisenatide behandelde patiënten, terwijl mogelijk geassocieerde allergische reacties optraden bij minder dan 0,1% van de patiënten die placebo kregen. Anafylactische reacties werden gemeld bij 0,2% van de met lixisenatide behandelde patiënten tegenover geen in de placebogroep. De meeste van

deze gemelde allergische reacties waren mild van ernst. Een geval van anafylactoïde reactie werd gemeld tijdens de klinische studies met lixisenatide.

Hartslag

In een studie met gezonde vrijwilligers werd een voorbijgaande verhoging van de hartslag gezien na toediening van 20 mcg lixisenatide. Hartritmestoornissen met name tachycardie (0,8% versus < 0,1%) en palpitaties (1,5% versus 0,8%), zijn gemeld bij met lixisenatide behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die placebo kregen.

Terugtrekking

De incidentie van stopzetten van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 7,4% voor Lyxumia tegenover 3,2% in de placebogroep tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling in de lixisenatidegroep waren misselijkheid (3,1%) en braken (1,2%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Tijdens klinisch onderzoek werden doses tot 30 mcg lixisenatide tweemaal daags toegediend aan patiënten met diabetes type 2 in een 13 weken durend onderzoek. Er werd een verhoogde incidentie van gastro-intestinale aandoeningen waargenomen.

In het geval van een overdosis dient een gepaste ondersteunende behandeling ingesteld te worden op basis van de klinische klachten en symptomen van de patiënt. De dosis lixisenatide dient verlaagd te worden tot de voorgeschreven dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagon-achtig-peptide-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) analogen, ATC code: A10BJ03.

Werkingsmechanisme

Lixisenatide is een selectieve GLP-1-receptoragonist. De GLP-1-receptor is het aangrijpingspunt voor natief GLP-1, een endogeen incretinehormoon dat de glucose-afhankelijke insulinesecretie door de bètacellen in de pancreas versterkt.

De werking van lixisenatide verloopt via een specifieke interactie met GLP-1-receptoren, die leidt tot een toename van intracellulair cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). Lixisenatide stimuleert de insulinesecretie wanneer de bloedglucoseconcentratie toeneemt, maar niet bij normoglykemie, waardoor het risico op hypoglykemie beperkt is. Tegelijkertijd wordt de glucagonsecretie onderdrukt. In geval van hypoglykemie wordt het ontsnappingsmechanisme van glucagonsecretie niet belemmerd. Lixisenatide vertraagt de maaglediging en vermindert daarmee de snelheid waarmee glucose uit de maaltijd in de circulatie terecht komt.

Farmacodynamische effecten

Bij toediening eenmaal daags verbetert lixisenatide de glykemische controle door middel van de onmiddellijke en aanhoudende effecten van verlaging van zowel de postprandiale als de nuchtere glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2.

Dit effect op de postprandiale glucoseconcentratie werd bevestigd in een 4 weken durend onderzoek waarin vergeleken werd met 1,8 mg liraglutide eenmaal daags in combinatie met metformine. De

afname ten opzichte van de uitgangswaarde van de $AUC_{0:30-4:30u}$ van plasmagluucose na een testmaaltijd was $-12,61 \text{ u*mmol/l}$ ($-227,25 \text{ u*mg/dl}$) in de lixisenatidegroep en $-4,04 \text{ u*mmol/l}$ ($-72,83 \text{ u*mg/dl}$) in de liraglutidegroep. Dit is ook bevestigd in een 8 weken durend onderzoek in vergelijking met liraglutide, toegediend voor het ontbijt, in combinatie met insuline glargine met of zonder metformine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van Lyxumia werden beoordeeld in negen gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 4.508 geïncludeerde patiënten met diabetes type 2 (2.869 werden gerandomiseerd naar lixisenatide, waarvan 47,5% mannen en 52,5 % vrouwen en 517 waren ≥ 65 jaar).

De werkzaamheid van Lyxumia werd ook beoordeeld in twee gerandomiseerde, open-label, actiefgecontroleerde onderzoeken (versus exenatide of versus insuline glulisine) en in een maaltijdonderzoek (in totaal 1.067 patiënten gerandomiseerd naar lixisenatide).

De werkzaamheid en veiligheid van Lyxumia in patiënten ouder dan 70 jaar werd onderzocht in een specifiek op dit onderwerp gericht placebogecontroleerd onderzoek (176 patiënten gerandomiseerd naar lixisenatide, waarvan 62 patiënten ≥ 75 jaar).

Daarnaast includeerde een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten (ELIXA) 6.068 patiënten met diabetes type 2 met eerder acuut coronair syndroom (3.034 gerandomiseerd naar lixisenatide, waarvan 198 patiënten ≥ 75 jaar en 655 met matige nierinsufficiëntie).

In de voltooide fase III-onderzoeken werd waargenomen dat ongeveer 90% van de patiënten op de dagelijkse onderhoudsdosering van 20 mcg Lyxumia eenmaal daags konden blijven aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling.

- Glykemische regulatie

Aanvullende combinatietherapie met orale antidiabetica

In vergelijking met placebo liet Lyxumia in combinatie met metformine, een sulfonyleureumderivaat, pioglitazon of een combinatie van deze middelen aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling statistisch significante verlagingen van het HbA_{1c} , van de nuchtere plasmagluucoseconcentratie en van de 2 uur postprandiale glucoseconcentratie na een testmaaltijd zien (tabel 2 en 3). De verlaging van het HbA_{1c} was significant bij eenmaal daagse toediening, of het nu in de ochtend of in de avond werd toegediend.

Dit effect op het HbA_{1c} hield ook aan in lange-termijnonderzoeken tot 76 weken.

	Metformine als achtergrondbehandeling				
	Lixisenatide 20 mcg (N=160)	Placebo (N=159)	Lixisenatide 20 mcg		Placebo (N=170)
			Ochtend (N=255)	Avond (N=255)	
Gemiddeld HbA_{1c} (%)					
Uitgangswaarde	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Verandering in kleinste- kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Percentage (%) patiënten dat een HbA_{1c} < 7,0% bereikte	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)					
Uitgangswaarde	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Verandering in kleinste- kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

In een actief-gecontroleerd onderzoek liet Lyxumia eenmaal daags aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling een afname van het HbA_{1c} zien van -0,79% in vergelijking met -0,96% met exenatide tweemaal daags met een gemiddeld behandelingsverschil van 0,17% (95% BI: 0,033, 0,297). Het percentage patiënten dat een HbA_{1c} van minder dan 7% bereikte was vergelijkbaar tussen de lixisenatidegroep (48,5%) en de exenatidegroep (49,8%).

De incidentie van misselijkheid was 24,5% in de lixisenatidegroep tegenover 35,1% in de exenatidegroep (tweemaal daags). De incidentie van symptomatische hypoglykemie tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling was 2,5% in de lixisenatidegroep tegenover 7,9% in de exenatidegroep.

In een 24 weken durende open-label studie was lixisenatide, toegediend voor de belangrijkste maaltijd van de dag, niet inferieur aan lixisenatide toegediend voor het ontbijt voor wat betreft HbA_{1c}-reductie (gemiddelde LS-verandering ten opzichte van baseline: -0,65 versus -0,74). Gelijkaardige HbA_{1c}-dalingen, ongeacht welke de belangrijkste maaltijd was (ontbijt, lunch of avondmaal), werden waargenomen. Bij het einde van de studie bereikte 43,6 % (belangrijkste maaltijdgroep) en 42,8 % (ontbijtgroep) van de patiënten een HbA_{1c} van minder dan 7 %. In de belangrijkste maaltijdgroep en in de ontbijtgroep werd nausea gemeld in respectievelijk 14,7 % en 15,5 % van de patiënten en symptomatische hypoglykemie in 5,8 % en 2,2 % van de patiënten.

Aanvullende behandeling naast een sulfonylureumderivaat alleen of in combinatie met metformine
Tabel 3: Placebogecontroleerd onderzoek in combinatie met een sulfonylureumderivaat (resultaten na 24 weken)

	Sulfonylureumderivaat als achtergrondbehandeling met of zonder metformine	
	Lixisenatide 20 mcg (N=570)	Placebo (N=286)
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,28	8,22
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-0,85	-0,10
Percentage (%) patiënten dat een HbA_{1c} < 7,0% bereikte	36,4	13,5
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	82,58	84,52
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-1,76	-0,93

Aanvullende behandeling naast pioglitazon alleen of in combinatie met metformine

In een klinisch onderzoek resulteerde de toevoeging van lixisenatide aan pioglitazon met of zonder metformine bij patiënten die niet voldoende onder controle waren met pioglitazon, in een afname ten opzichte van de uitgangswaarde van de HbA_{1c} met 0,90% in vergelijking met een afname ten opzichte van de uitgangswaarde met 0,34% in de placebogroep aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling. Aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling had 52,3% van de patiënten behandeld met lixisenatide een HbA_{1c} van minder dan 7% tegenover 26,4% van de patiënten in de placebogroep.

Gedurende de hoofdperiode van 24 weken behandeling werd in de lixisenatidegroep misselijkheid gerapporteerd bij 23,5% in vergelijking met 10,6% in de placebogroep; symptomatische hypoglykemie werd gemeld bij 3,4% van de patiënten behandeld met lixisenatide tegenover 1,2% in de placebogroep.

Aanvullende combinatiebehandeling met een basale insuline

In vergelijking met placebo had Lyxumia, gegeven met alleen een basale insuline, of met een combinatie van een basale insuline en metformine, of met een combinatie van een basale insuline en een sulfonylureumderivaat, statistisch significante verlagingen van het HbA_{1c} en de 2 uur postprandiale glucoseconcentratie na een testmaaltijd tot gevolg.

Tabel 4: Placebogecontroleerde onderzoeken in combinatie met een basale insuline (resultaten na 24 weken)

	Basale insuline als achtergrondbehandeling Alleen of in combinatie met metformine		Basale insuline als achtergrondbehandeling Alleen of in combinatie met een sulfonylureumderivaat*	
	Lixisenatide 20 mcg (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatide 20 mcg (N=154)	Placebo (N=157)
Gemiddeld HbA_{1c} (%)				
Uitgangswaarde	8,39	8,38	8,53	8,53
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Percentage (%) patiënten dat een HbA_{1c} < 7,0% bereikte	28,3	12,0	35,6	5,2
Gemiddelde duur van de behandeling met basale insuline bij start behandeling (jaren)	3,06	3,2	2,94	3,01
Gemiddelde verandering in basale insulinedosis (E)				
Uitgangswaarde	53,62	57,65	24,87	24,11
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)				
Uitgangswaarde	87,39	89,11	65,99	65,60
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* uitgevoerd in een Aziatische bevolkingsgroep

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd bij insuline-naïeve patiënten die onvoldoende onder controle waren met orale antidiabetica. Deze studie bestond uit een 12 weken durende run-in periode met introductie en titratie van insuline glargine, en uit een 24 weken durende behandelperiode waarin patiënten of lixisenatide of placebo kregen in combinatie met insuline glargine en metformine, met of zonder thiazolidinedionen. Insuline glargine werd continu getitreerd tijdens deze periode.

Tijdens de 12 weken durende run-in periode resulteerde toevoeging en titratie van insuline glargine in een afname van het HbA_{1c} met ongeveer 1%. De toevoeging van lixisenatide resulteerde in een significant grotere afname van het HbA_{1c} met 0,71% in de lixisenatidegroep in vergelijking met 0,40% in de placebogroep. Aan het einde van de 24 weken durende behandelperiode bereikten 56,3% van de met lixisenatide behandelde patiënten een HbA_{1c} lager dan 7% tegenover 38,5% van de patiënten in de placebogroep.

Gedurende de 24 weken durende behandelperiode meldden 22,4% van de met lixisenatide behandelde patiënten ten minste één symptomatische hypoglykemie tegenover 13,5% van de patiënten in de placebogroep. De incidentie van hypoglykemie was voornamelijk verhoogd in de lixisenatidegroep gedurende de eerste 6 weken van behandeling; daarna was het vergelijkbaar met de placebogroep.

Patiënten met diabetes type 2 met basale insuline gecombineerd met 1-3 orale antidiabetica werden geïnccludeerd in een open-label gerandomiseerde studie voor insuline intensificatie. Na 12 weken van optimale insuline glargine titratie met of zonder metformine, werden de onvoldoende gecontroleerde patiënten gerandomiseerd voor de toevoeging van een enkelvoudige dosis van lixisenatide of een

enkele dosis (QD) van insuline glulisine (beide vóór de hoofdmaaltijd) of insuline glulisine drie keer per dag (TID) gedurende 26 weken.

De verlaging van het HbA_{1c} was vergelijkbaar tussen de groepen (tabel 5).

In tegenstelling tot beide insuline glulisine behandelingsregimes, verminderde lixisenatide het lichaamsgewicht (tabel 5).

Het aantal symptomatische hypoglykemische voorvallen was lager met lixisenatide (36%) in vergelijking met insuline glulisine QD en TID (47% en 52%).

Tabel 5: Actief gecontroleerde studie in combinatie met basale insuline met of zonder metformine (resultaten na 26 weken) - (mITT) en veiligheidspopulatie.

	Lixisenatide	Insuline glulisine QD	Insuline glulisine TID
Gemiddeld HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Verandering in kleinste-kwadraten t.o.v. uitgangswaarde	-0,63	-0,58	-0,84
Vershil in kleinste-kwadraten-gemiddeld (SE) van lixisenatide versus 95% BI		-0,05 (0,059) (-0,170 tot 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 tot 0,328)
Gemiddeld lichaamsgewicht	N = 297	N = 298	N = 295
Verandering in kleinste-kwadraten t.o.v. uitgangswaarde	-0,63	+1,03	+1,37
Vershil in kleinste-kwadraten-gemiddeld (SE) van lixisenatide versus 95% BI		-1,66 (0,305) (-2,257 tot -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 tot -1,396)*

*p<0,0001

- Nuchtere plasmagluucose

De afnames in nuchtere plasmagluucoseconcentratie die aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling in placebogecontroleerde onderzoeken met behandeling met Lyxumia verkregen waren, liepen uiteen van 0,42 mmol/l tot 1,19 mmol/l (7,6 tot 21,4 mg/dl) ten opzichte van de uitgangswaarde.

- Postprandiale glucose

Behandeling met Lyxumia resulteerde in afnames van de 2 uur postprandiale glucoseconcentratie na een testmaaltijd die statistisch superieur waren aan die met placebo, ongeacht de achtergrondbehandeling.

De reducties die aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling met Lyxumia behaald waren, liepen in alle onderzoeken waarin de postprandiale glucoseconcentratie werd gemeten uiteen van 4,51 tot 7,96 mmol/l (81,2 tot 143,3 mg/dl) ten opzichte van de uitgangswaarden. Bij 26,2% tot 46,8% van de patiënten lag de 2 uur postprandiale glucosewaarde onder de 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Lichaamsgewicht

In alle gecontroleerde onderzoeken resulteerde behandeling met Lyxumia in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat in een aanhoudende verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde van tussen de -1,76 kg en -2,96 kg aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling.

Een verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde van tussen de -0,38 kg en -1,80 kg werd ook waargenomen bij patiënten die lixisenatide met een vaste dosis basale insuline alleen of in combinatie met metformine of een sulfonyleureumderivaat kregen.

Bij patiënten die nieuw startten met insuline bleef het lichaamsgewicht nagenoeg onveranderd in de lixisenatidegroep, terwijl een toename werd gezien in de placebogroep.

De afname in lichaamsgewicht hield in lange-termijnonderzoeken tot 76 weken aan.

De afname in lichaamsgewicht staat los van het optreden van misselijkheid en braken.

- Bètacelfunctie

Klinische onderzoeken met Lyxumia duiden op een verbeterde bètacelfunctie, zoals gemeten aan de hand van de beoordeling met het homeostasemodel van de bètacelfunctie (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA- β).

Herstel van eerste fase insulinesecretie en een verbeterde tweedefase-insulinesecretie als respons op een intraveneuze bolus glucose werden aangetoond bij patiënten met diabetes type 2 (n=20) na een enkelvoudige dosis Lyxumia.

- Cardiovasculaire evaluatie

In geen van de placebogecontroleerde fase III-onderzoeken werd een verhoging van de gemiddelde hartslag gezien bij patiënten met diabetes type 2.

Afnames in de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk maximaal 2,1 mmHg en 1,5 mmHg werden waargenomen in placebogecontroleerde fase III-onderzoeken.

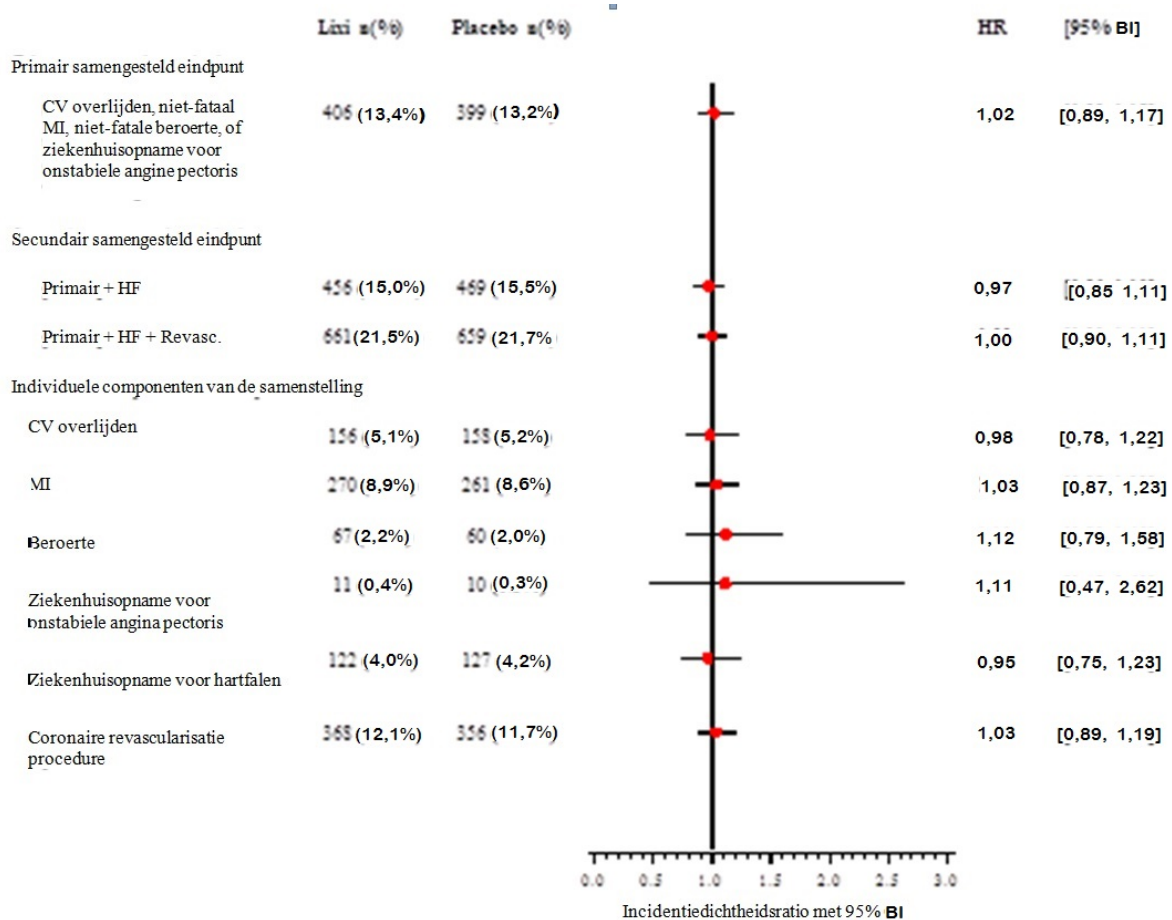
Het ELIXA-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multinationalaal onderzoek dat de cardiovasculaire (CV) resultaten beoordeelde tijdens behandeling met lixisenatide bij patiënten met diabetes mellitus type 2 na een recent acuut coronair syndroom.

Er werden in totaal 6.068 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar ofwel placebo ofwel lixisenatide 20 mcg (na een startdosis van 10 mcg in de eerste 2 weken).

Zesennegentig procent van de patiënten in beide behandelingsgroepen voltooiden het onderzoek volgens het protocol en de vitale status werd aan het eind van het onderzoek bekend voor 99,0% en 98,6% van de patiënten in respectievelijk de lixisenatide- en placebogroep. De mediane behandelingsduur was 22,4 maanden in de lixisenatide-groep en 23,3 maanden in de placebogroep en de mediane duur van de follow-up van het onderzoek was respectievelijk 25,8 en 25,7 maanden. De gemiddelde HbA1c (\pm SD) in de lixisenatide- en placebogroep was respectievelijk 7,72 (\pm 1,32)% en 7,64 (\pm 1,28)% bij baseline en 7,46 (\pm 1,51)% en 7,61 (\pm 1,48)% na 24 maanden.

De resultaten van de primaire en secundaire samengestelde werkzaamheidseindpunten, en de resultaten van alle individuele componenten van de samengesteelde eindpunten zijn weergegeven in afbeelding 1.

Afbeelding 1: Boomgrafiek: analyse van elk individueel cardiovasculair voorval – ITT-populatie



CV: cardiovasculair, MI: myocardinfarct, HF: ziekenhuisopname voor hartfalen, Revasc: coronaire revascularisatie procedure, HR: incidentiedichtheidsratio (hazard ratio), BI: betrouwbaarheidsinterval.

Ouderen

Personen ≥ 70 jaar

De werkzaamheid en veiligheid van lixisenatide bij personen ≥ 70 jaar met type 2 diabetes werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 24 weken. Kwetsbare patiënten, waaronder patiënten met risico op ondervoeding, patiënten met recente cardiovasculaire voorvallen en patiënten met matige tot ernstige cognitieve stoornissen werden uitgesloten. In totaal werden 350 patiënten gerandomiseerd (in een 1:1 verhouding). In totaal was 37% van de patiënten ≥ 75 jaar oud ($N = 131$) en had 31% een matige nierfunctiestoornis ($N = 107$). De patiënten kregen stabiele dosis (doses) orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen (oral antidiabetic drugs, OAD) en/of basale insuline als achtergrondbehandeling. Sulfonylureumderivaten of gliniden werden niet met basale insuline als achtergrondbehandeling gebruikt.

Lixisenatide gaf significante verbeteringen in HbA1c (-0,64% verandering in vergelijking met placebo; 95% BI: -0,810% tot -0,464%, $p < 0,0001$), ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c van 8,0%.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lyxumia in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptiesnelheid van lixisenatide na subcutane toediening aan patiënten met diabetes type 2 is hoog en wordt niet beïnvloed door de toegediende dosis. Ongeacht de dosis en ongeacht of lixisenatide toegediend wordt als enkelvoudige dosis of meervoudige doses is de mediane t_{\max} 1 tot 3,5 uur bij patiënten met diabetes type 2. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in absorptiesnelheid wanneer lixisenatide subcutaan toegediend wordt in de buik, dij of arm.

Distributie

Binding van lixisenatide aan menselijke eiwitten is matig (55%).

Het schijnbare verdelingsvolume van lixisenatide na subcutane toediening (V_z/F) is ongeveer 100 l.

Biotransformatie en eliminatie

Lixisenatide, een peptide, wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie, gevolgd door tubulaire reabsorptie en daaropvolgende metabole afbraak, met kleinere peptiden en aminozuren als resultaat. Deze worden opnieuw ingebracht in het eiwitmetabolisme.

Na toediening van meervoudige doses aan patiënten met diabetes type 2 bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd ongeveer 3 uur en was de gemiddelde schijnbare klaring (Cl/F) ongeveer 35 l/uur.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een lichte (creatinineklaring berekend met de Cockcroft-Gault-formule 60-90 ml/min), matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) was de AUC toegenomen met respectievelijk 46%, 51% en 87 %.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Omdat lixisenatide voornamelijk door de nieren wordt geklaard, is er geen farmacokinetisch onderzoek verricht bij patiënten met acute of chronische leverinsufficiëntie. Het wordt niet verwacht dat leverdisfunctie van invloed zal zijn op de farmacokinetiek van lixisenatide.

Geslacht

Geslacht heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lixisenatide.

Ras

Etniciteit had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lixisenatide op basis van de resultaten van farmacokinetisch onderzoek bij blanke, Japanse en Chinese proefpersonen.

Ouderen

Leeftijd heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lixisenatide.

In een farmacokinetisch onderzoek onder oudere proefpersonen zonder diabetes had toediening van 20 mcg lixisenatide een gemiddelde toename van de AUC van lixisenatide met 29% tot gevolg bij de groep ouderen (11 proefpersonen van tussen de 65 en 74 jaar oud en 7 proefpersonen in de leeftijd van 75 jaar en ouder) in vergelijking met 18 proefpersonen in de leeftijd van 18 tot 45 jaar. Dit hield waarschijnlijk verband met een verminderde nierfunctie in de oudere leeftijdsgroep.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht heeft geen klinisch relevant effect op de AUC van lixisenatide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxicologie.

In 2 jaar durende subcutane carcinogeniciteitsonderzoeken werden niet-lethale C-celschildkliertumoren waargenomen bij ratten en muizen; er wordt verondersteld dat deze worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. Bij ratten werden C-celhyperplasie en adenomen waargenomen bij alle doses,

en een dosis waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen (no observed adverse event level, NOAEL) kon niet worden gedefinieerd. Bij muizen traden deze effecten op bij blootstellingsniveaus die meer dan 9,3 keer hoger waren dan de blootstelling bij de mens bij de therapeutische dosis. Bij muizen werden geen C-celcarcinomen waargenomen en bij ratten kwamen C-celcarcinomen voor bij een blootstellingsniveau dat ongeveer 900 keer hoger was dan de blootstelling bij de mens bij de therapeutische dosis. In een 2 jaar durend subcutaan carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werden 3 gevallen van adenocarcinoom in het endometrium waargenomen bij de groep die met de middelste dosis werd behandeld met een statistisch significante toename, hetgeen overeenkomt met een blootstellingsniveau van 97 keer hoger. Er werd geen behandelingsgerelateerd effect aangetoond.

Dieronderzoek wees niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Reversibele testiculaire en epididymale laesies werden waargenomen bij honden die behandeld werden met lixisenatide. Bij gezonde mannen werd er geen gerelateerd effect op de spermatogenese gezien. In embryofoetale ontwikkelingsstudies werden malformaties, groeivertraging, vertraagde ossificatie en effecten op het skelet waargenomen bij ratten bij alle doses (5 keer hoger blootstellingsniveau dan de blootstelling bij de mens) en bij konijnen bij hoge doses lixisenatide (32 keer hoger blootstellingsniveau dan de blootstelling bij de mens). Bij beide species werd enige maternale toxiciteit waargenomen bestaande uit een lage voedselconsumptie en een verlaagd lichaamsgewicht. De neonatale groei bleef achter bij mannelijke ratten die blootgesteld waren aan hoge doses lixisenatide tijdens het einde van de dracht en tijdens de lactatie, waarbij een lichte verhoging van de mortaliteit onder jongen werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol 85%
Natriumacetaattrihydraat
Methionine
Metacresol
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste gebruik: 14 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na eerste gebruik

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.
De pen zonder bevestigde naald bewaren. De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patroon (type I glas) met een rubberen zuiger (bromobutyl), felscapsules (aluminium) met daarin gelamineerde afsluitschijven (bromobutylrubber aan de binnenkant en polyisopreen aan de buitenkant). Elke patroon is in een wegwerppen gemonteerd.

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie

Elke groene voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing, voldoende voor 14 doses van 10 mcg. Verpakking met 1 groene voorgevulde pen.

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

Elke paarse voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing, voldoende voor 14 doses van 20 mcg. Verpakkingen met 1, 2 en 6 paarse voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lyxumia mag niet gebruikt worden indien het bevroren is geweest.

Lyxumia kan gebruikt worden met wegwerpnaalden met een dikte van 29 G tot 32 G. Naalden worden niet meegeleverd.

De patiënt dient geïnstrueerd te worden de naald na ieder gebruik weg te gooien overeenkomstig lokale voorschriften en de pen te bewaren zonder dat daar een naald aan is bevestigd. Dit helpt besmetting en mogelijke verstopping van de naald te voorkomen. De pen mag uitsluitend voor één patiënt gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie

EU/1/12/811/001 (1 voorgevulde pen)

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

EU/1/12/811/002 (1 voorgevulde pen)

EU/1/12/811/003 (2 voorgevulde pennen)

EU/1/12/811/004 (6 voorgevulde pennen)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 2013.

Datum van laatste hernieuwing: 18 september 2017.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Startverpakking

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie

Elke dosis (0,2 ml) bevat 10 microgram (mcg) lixisenatide (50 mcg per ml).

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

Elke dosis (0,2 ml) bevat 20 microgram (mcg) lixisenatide (100 mcg per ml).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke dosis bevat 540 microgram metacresol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lyxumia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 om glykemische controle te bereiken in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of basale insuline wanneer deze, samen met dieet en lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle geven (zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over de verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsdosis: de aanvangsdosis bedraagt 10 mcg lixisenatide eenmaal daags gedurende 14 dagen.

Onderhoudsdosis: op dag 15 wordt begonnen met een vaste onderhoudsdosis van 20 mcg lixisenatide eenmaal daags.

Wanneer Lyxumia toegevoegd wordt aan een bestaande behandeling met metformine, kan de huidige dosis metformine onveranderd voortgezet worden.

Wanneer Lyxumia toegevoegd wordt aan een bestaande behandeling met een sulfonyleureumderivaat of met een basale insuline, kan een vermindering van de dosis sulfonyleureumderivaat of basale insuline overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verlagen. Lyxumia dient niet te worden gegeven in combinatie met een basale insuline en een sulfonyleureumderivaat vanwege het verhoogde risico op hypoglykemie (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van Lyxumia vereist geen specifieke controle van de bloedglucoseconcentratie. Wanneer Lyxumia echter gebruikt wordt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of een basale insuline kan controle of zelfcontrole van de bloedglucoseconcentratie nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat of de basale insuline aan te passen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie.

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) of met terminale nierziekte. Het gebruik van lixisenatide wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lixisenatide bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lyxumia moet subcutaan geïnjecteerd worden in de dij, buik of bovenarm. Lyxumia mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

De injectie wordt eenmaal daags toegediend, binnen het uur voorafgaand aan een maaltijd. Het geniet de voorkeur om, wanneer de meest geschikte maaltijd is gekozen, de prandiale injectie van Lyxumia elke dag voor dezelfde maaltijd toe te dienen. Indien een dosis Lyxumia wordt gemist, moet deze geïnjecteerd worden binnen het uur voorafgaand aan de volgende maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is geen therapeutische ervaring met lixisenatide bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Lyxumia mag bij deze patiënten niet gebruikt worden. Lixisenatide mag niet gebruikt worden voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Acute pancreatitis

Het gebruik van glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)receptoragonisten is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Er werden met lixisenatide enkele gevallen van acute pancreatitis gemeld alhoewel er geen oorzakelijk verband kon worden vastgesteld. Patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige buikpijn. Indien pancreatitis vermoed wordt, moet de behandeling met lixisenatide gestaakt worden. Wanneer acute pancreatitis bevestigd wordt, mag de behandeling met lixisenatide niet worden hervat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met pancreatitis in hun voorgeschiedenis.

Ernstige gastro-intestinale aandoeningen

Het gebruik van GLP-1-receptoragonisten kan gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen. Lixisenatide is niet onderzocht bij patiënten met ernstige gastro-intestinale aandoeningen waaronder ernstige gastroparese. Daarom wordt het gebruik van lixisenatide bij deze patiënten niet aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) of met terminale nierziekte. Het gebruik ervan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met terminale nierziekte wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Hypoglykemie

Patiënten die Lyxumia samen met een sulfonylureumderivaat of samen met een basale insuline krijgen, kunnen een verhoogd risico op hypoglykemie hebben. Een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of basale insuline kan overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.2). Lixisenatide dient niet te worden gegeven in combinatie met een basale insuline en een sulfonylureumderivaat vanwege het verhoogde risico op hypoglykemie.

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

De vertraging van de maaglediging door lixisenatide kan de absorptiesnelheid van oraal toegediende geneesmiddelen verminderen. Lixisenatide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die orale geneesmiddelen gebruiken die een snelle gastro-intestinale absorptie vereisen, die een nauwkeurige klinische controle vereisen of die een nauwe therapeutische breedte hebben. Specifieke aanbevelingen over de inname van dergelijke geneesmiddelen staan beschreven in rubriek 4.5.

Niet-onderzochte populaties

Lixisenatide is niet onderzocht in combinatie met dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers.

Dehydratie

Patiënten die behandeld worden met lixisenatide moeten op de hoogte gebracht worden van het mogelijke risico op dehydratie in verband met gastro-intestinale bijwerkingen. Zij moeten voorzorgsmaatregelen nemen om vochtdepletie te voorkomen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat metacresol, dat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lixisenatide is een peptide en wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450. Bij *in vitro*-onderzoek had lixisenatide geen invloed op de activiteit van cytochroom P450 iso-enzymen of op geteste humane transporteiwitten.

De vertraging van de maaglediging door lixisenatide kan de absorptiesnelheid van oraal toegediende geneesmiddelen verminderen. Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die een nauwe therapeutische breedte hebben of met geneesmiddelen die een nauwkeurige klinische controle vereisen, moeten zorgvuldig worden gevolgd, vooral bij aanvang van de behandeling met lixisenatide. Deze geneesmiddelen moeten op een gestandaardiseerde wijze in relatie tot lixisenatide worden ingenomen. Wanneer dergelijke geneesmiddelen met voedsel moeten worden ingenomen, moet patiënten geadviseerd worden om deze, zo mogelijk, in te nemen tijdens een maaltijd waarbij geen lixisenatide wordt toegediend.

Bij orale geneesmiddelen die voor hun werkzaamheid vooral afhankelijk zijn van drempelconcentraties, zoals antibiotica, moet patiënten aangeraden worden om die geneesmiddelen ten minste 1 uur voor of 4 uur na de injectie met lixisenatide in te nemen.

Maagsapresistente preparaten die bestanddelen bevatten die gevoelig zijn voor degradatie in de maag dienen 1 uur voor of 4 uur na de injectie met lixisenatide toegediend te worden.

Paracetamol

Paracetamol werd gebruikt als modelgeneesmiddel voor de beoordeling van het effect van lixisenatide op de maaglediging. Na toediening van een enkelvoudige dosis paracetamol van 1000 mg waren de AUC en de $t_{1/2}$ van paracetamol ongewijzigd, ongeacht het moment van toediening (voor of na de injectie met lixisenatide). Wanneer de dosis paracetamol 1 of 4 uur na de injectie van 10 mcg lixisenatide werd toegediend, nam de C_{max} van paracetamol af met respectievelijk 29% en 31%, en werd de mediane t_{max} vertraagd met respectievelijk 2,0 en 1,75 uur. Een verdere vertraging van de t_{max} en een vermindering van de C_{max} van paracetamol zijn voorspeld voor de 20 mcg onderhoudsdosis. Er werden geen effecten op de C_{max} en t_{max} van paracetamol waargenomen wanneer paracetamol 1 uur voor de injectie met lixisenatide werd toegediend.

Op basis van deze resultaten is een dosisaanpassing van paracetamol niet nodig, maar wanneer een snel intreden van de werking noodzakelijk is, moet er rekening worden gehouden met de vertraagde t_{max} die werd waargenomen wanneer paracetamol 1-4 uur na injectie met lixisenatide werd toegediend.

Orale anticonceptiva

Na toediening van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) 1 uur voor of 11 uur na toediening van 10 mcg lixisenatide, waren de C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ en t_{max} van ethinylestradiol en levonorgestrel ongewijzigd.

Toediening van het orale anticonceptivum 1 uur vóór of 4 uur na lixisenatide had geen invloed op de AUC en $t_{1/2}$ van ethinylestradiol en levonorgestrel, terwijl de C_{max} van ethinylestradiol afnam met respectievelijk 52% en 39%, en de C_{max} van levonorgestrel afnam met respectievelijk 46% en 20%, en de mediane t_{max} vertraagd werd met 1 tot 3 uur.

De afname van de C_{max} heeft een beperkte klinische relevantie en dosisaanpassing van orale anticonceptiva is niet nodig.

Atorvastatine

Wanneer 20 mcg lixisenatide en 40 mg atorvastatine gedurende 6 dagen tegelijkertijd in de ochtend toegediend werden had dat geen invloed op de blootstelling aan atorvastatine, terwijl de C_{max} afnam met 31% en de t_{max} vertraagd werd met 3,25 uur.

Een dergelijke vertraging van de t_{max} werd niet waargenomen wanneer atorvastatine in de avond werd toegediend en lixisenatide in de ochtend, maar de AUC en C_{max} van atorvastatine namen toe met respectievelijk 27% en 66%.

Deze veranderingen zijn klinisch niet relevant en er is daarom geen dosisaanpassing van atorvastatine nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide.

Warfarine en andere cumarinederivaten

Na gelijktijdige toediening van 25 mg warfarine met een herhaalde dosis van 20 mcg lixisenatide waren er geen effecten op de AUC of INR (International Normalised Ratio), terwijl de C_{max} afnam met 19% en de t_{max} vertraagd werd met 7 uur.

Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing van warfarine nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide. Bij patiënten die warfarine en/of cumarinederivaten krijgen, wordt frequente controle van de INR echter aanbevolen bij aanvang of bij stoppen van de behandeling met lixisenatide.

Digoxine

Na gelijktijdige toediening van 20 mcg lixisenatide en 0,25 mg digoxine bij steady state was de AUC van digoxine onveranderd. De t_{max} van digoxine werd met 1,5 uur vertraagd en de C_{max} nam af met 26%.

Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing van digoxine nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide.

Ramipril

Na gelijktijdige toediening van 20 mcg lixisenatide en 5 mg ramipril gedurende 6 dagen nam de AUC van ramipril toe met 21%, terwijl de C_{max} afnam met 63%. De AUC en C_{max} van de actieve metabooliet (ramiprilaat) veranderden niet. De t_{max} van ramipril en ramiprilaat werden vertraagd met ongeveer 2,5 uur.

Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing van ramipril nodig bij gelijktijdige toediening met lixisenatide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Lyxumia wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Lyxumia bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Lyxumia dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. In plaats daarvan wordt het gebruik van insuline aangeraden. Indien een patiënte zwanger wil worden of zwanger wordt, dient de behandeling met Lyxumia stopgezet te worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Lyxumia in de moedermelk wordt uitgescheiden. Lyxumia mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wijst niet op directe schadelijke effecten voor de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lixisenatide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruik in combinatie met een sulfonylureumderivaat of een basale insuline moet patiënten geadviseerd worden voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ruim 2.600 patiënten hebben Lyxumia alleen of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat (met of zonder metformine) of een basale insuline (met of zonder metformine, of met of zonder een sulfonylureumderivaat) gekregen in 8 grote placebo- of actief-gecontroleerde fase III-onderzoeken.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken waren misselijkheid, braken en diarree. Deze reacties waren doorgaans licht van ernst en van voorbijgaande aard.

Daarnaast traden hypoglykemie (wanneer Lyxumia gebruikt werd in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of een basale insuline) en hoofdpijn op.

Allergische reacties zijn gemeld bij 0,4% van de met Lyxumia behandelde patiënten.

Bijwerkingentabel

Tabel 1 vermeldt de bijwerkingen die tijdens de hele behandelingsperiode van placebo- en actief-gecontroleerde fase III-onderzoeken zijn gemeld. De tabel vermeldt bijwerkingen die optraden met een incidentie > 5% indien de frequentie hoger lag bij de met Lyxumia behandelde patiënten dan bij de met alle comparators behandelde patiënten. De tabel vermeldt ook bijwerkingen die optraden met een frequentie $\geq 1\%$ in de Lyxumiagroep indien de frequentie groter was dan tweemaal de frequentie in de groep met alle comparators.

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$.

Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen vermeld in afnemende volgorde van frequentie.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in placebo- en actief-gecontroleerde fase III-onderzoeken tijdens de hele behandelingsperiode (inclusief de periode na de hoofdperiode van 24 weken behandeling in onderzoeken met een totale behandelingsperiode van ≥ 76 weken).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Griep Bovenste-luchtweginfectie Cystitis Virale infectie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of een basale insuline)	Hypoglykemie (in combinatie met alleen metformine)		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Somnolentie		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea Braken Diarree	Dyspepsie		Vertraagde maaglediging
Lever- en galaandoeningen			Cholelithiasis Cholecystitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Rugpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pruritus op de injectieplaats		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Hypoglykemie

Bij patiënten die Lyxumia als monotherapie namen, kwam symptomatische hypoglykemie voor bij 1,7% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 1,6% van de patiënten die placebo kregen. Wanneer Lyxumia gebruikt werd in combinatie met alleen metformine, trad symptomatische hypoglykemie in de hele behandelingsperiode op bij 7,0% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 4,8% van de patiënten die placebo kregen.

Bij patiënten die Lyxumia namen in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine, trad symptomatische hypoglykemie op bij 22,0% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 18,4% van de met placebo behandelde patiënten tijdens de hele behandelingsperiode (3,6% absoluut verschil). Wanneer Lyxumia werd gegeven in combinatie met een basale insuline met of zonder metformine, trad tijdens de hele behandelingsperiode symptomatische hypoglykemie op bij 42,1% van de met lixisenatide behandelde patiënten en bij 38,9% van de patiënten die placebo kregen (3,2% absoluut verschil).

Wanneer Lyxumia werd gegeven met alleen een sulfonylureumderivaat, trad symptomatische hypoglykemie tijdens de hele behandelingsperiode op bij 22,7% van de met lixisenatide behandelde patiënten tegenover 15,2% van de patiënten die placebo kregen (7,5% absoluut verschil). Wanneer Lyxumia gegeven werd met een sulfonylureumderivaat en een basale insuline, trad symptomatische hypoglykemie op bij 47,2% van de met lixisenatide behandelde patiënten in vergelijking met 21,6% van de patiënten die placebo kregen (25,6% absoluut verschil).

Over het geheel genomen trad ernstige symptomatische hypoglykemie soms op (0,4% bij met lixisenatide behandelde patiënten en 0,2% bij patiënten die placebo kregen) tijdens de hele behandelingsperiode van de placebogecontroleerde fase III-onderzoeken.

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid en braken waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling. De incidentie van misselijkheid lag hoger in de lixisenatidegroep (26,1%) in vergelijking met de placebogroep (6,2%) en de incidentie van braken lag hoger in de lixisenatidegroep (10,5%) dan in de placebogroep (1,8%). Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht van ernst en van voorbijgaande aard, en traden op in de eerste 3 weken na het starten van de behandeling. Tijdens de daaropvolgende weken namen ze progressief af.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats werden tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling gemeld bij 3,9% van de patiënten die Lyxumia kregen en bij 1,4% van de patiënten die placebo kregen. Het merendeel van deze reacties was licht van ernst en leidde meestal niet tot stopzetting van de behandeling.

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de potentieel immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met Lyxumia antilichamen tegen lixisenatide ontwikkelen. Aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling in placebogecontroleerde onderzoeken had 69,8% van de met lixisenatide behandelde patiënten een positieve antilichaamstatus. Het percentage patiënten dat antilichaampositief was, was aan het einde van de hele behandelingsperiode van 76 weken vergelijkbaar. Aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling had 32,2% van de patiënten met een positieve antilichaamstatus een antilichaamconcentratie die boven de ondergrens voor kwantificatie lag, en aan het einde van de hele behandelingsperiode van 76 weken had 44,7% van de patiënten een antilichaamconcentratie die boven de ondergrens voor kwantificatie lag. Na het stoppen van de behandeling werden enkele antilichaampositieve patiënten gevolgd voor wat betreft hun antilichaamstatus. Het percentage nam af tot ongeveer 90% binnen 3 maanden en tot 30% binnen 6 maanden en daarna.

De verandering in HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde was vergelijkbaar ongeacht de antilichaamstatus (positief of negatief).

Van de met lixisenatide behandelde patiënten bij wie het HbA_{1c} was gemeten, had 79,3% ofwel een negatieve antilichaamstatus ofwel een antilichaamconcentratie die onder de ondergrens voor kwantificatie lag. De resterende 20,7% van de patiënten had een gekwantificeerde antilichaamconcentratie. In de subgroep van patiënten (5,2%) met de hoogste antilichaamconcentraties was de gemiddelde verbetering van het HbA_{1c} op week 24 en week 76 klinisch relevant. Er was echter variatie in de glykemische respons en 1,9% had geen verlaging in HbA_{1c}.

De antilichaamstatus (positief of negatief) is geen voorspeller van de verlaging van het HbA_{1c} voor individuele patiënten.

Er was geen verschil in het totale veiligheidsprofiel tussen patiënten ongeacht hun antilichaamstatus, met uitzondering van een toename van de incidentie van reacties op de injectieplaats (4,7% bij antilichaampositieve patiënten in vergelijking met 2,5% bij antilichaamnegatieve patiënten gedurende de gehele behandelperiode). Het merendeel van de reacties op de injectieplaats was licht van ernst, ongeacht de antilichaamstatus.

Er was geen kruisreactiviteit met natief glucagon of endogeen GLP-1.

Allergische reacties

Allergische reacties mogelijk geassocieerd met lixisenatide (zoals anafylactische reacties, angio-oedeem en urticaria) zijn tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling gemeld bij 0,4% van de met lixisenatide behandelde patiënten, terwijl mogelijk geassocieerde allergische reacties optraden bij minder dan 0,1% van de patiënten die placebo kregen. Anafylactische reacties werden gemeld bij 0,2% van de met lixisenatide behandelde patiënten tegenover geen in de placebogroep. De meeste van

deze gemelde allergische reacties waren mild van ernst. Een geval van anafylactoïde reactie werd gemeld tijdens de klinische studies met lixisenatide.

Hartslag

In een studie met gezonde vrijwilligers werd een voorbijgaande verhoging van de hartslag gezien na toediening van 20 mcg lixisenatide. Hartritme stoornissen met name tachycardie (0,8% versus < 0,1%) en palpaties (1,5% versus 0,8%), zijn gemeld bij met lixisenatide behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die placebo kregen.

Terugtrekking

De incidentie van stopzetten van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 7,4% voor Lyxumia tegenover 3,2% in de placebogroep tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling in de lixisenatidegroep waren misselijkheid (3,1%) en braken (1,2%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Tijdens klinisch onderzoek werden doses tot 30 mcg lixisenatide tweemaal daags toegediend aan patiënten met diabetes type 2 in een 13 weken durend onderzoek. Er werd een verhoogde incidentie van gastro-intestinale aandoeningen waargenomen.

In het geval van een overdosis dient een gepaste ondersteunende behandeling ingesteld te worden op basis van de klinische klachten en symptomen van de patiënt. De dosis lixisenatide dient verlaagd te worden tot de voorgeschreven dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagon-achtig-peptide-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) analogen, ATC code: A10BJ03.

Werkingsmechanisme

Lixisenatide is een selectieve GLP-1-receptoragonist. De GLP-1-receptor is het aangrijpingspunt voor natief GLP-1, een endogeen incretinehormoon dat de glucose-afhankelijke insulinesecretie door de bètacellen in de pancreas versterkt.

De werking van lixisenatide verloopt via een specifieke interactie met GLP-1-receptoren, die leidt tot een toename van intracellulair cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). Lixisenatide stimuleert de insulinesecretie wanneer de bloedglucoseconcentratie toeneemt, maar niet bij normoglykemie, waardoor het risico op hypoglykemie beperkt is. Tegelijkertijd wordt de glucagonsecretie onderdrukt. In geval van hypoglykemie wordt het ontsnappingsmechanisme van glucagonsecretie niet belemmerd. Lixisenatide vertraagt de maaglediging en vermindert daarmee de snelheid waarmee glucose uit de maaltijd in de circulatie terecht komt.

Farmacodynamische effecten

Bij toediening eenmaal daags verbetert lixisenatide de glykemische controle door middel van de onmiddellijke en aanhoudende effecten van verlaging van zowel de postprandiale als de nuchtere glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2.

Dit effect op de postprandiale glucoseconcentratie werd bevestigd in een 4 weken durend onderzoek waarin vergeleken werd met 1,8 mg liraglutide eenmaal daags in combinatie met metformine. De afname ten opzichte van de uitgangswaarde van de $AUC_{0:30-4:30u}$ van plasmagluucose na een testmaaltijd was $-12,61 \text{ u*mmol/l}$ ($-227,25 \text{ u*mg/dl}$) in de lixisenatidegroep en $-4,04 \text{ u*mmol/l}$ ($-72,83 \text{ u*mg/dl}$) in de liraglutidegroep. Dit is ook bevestigd in een 8 weken durend onderzoek in vergelijking met liraglutide, toegediend voor het ontbijt, in combinatie met insuline glargine met of zonder metformine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van Lyxumia werden beoordeeld in negen gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 4.508 geïncludeerde patiënten met diabetes type 2 (2.869 werden gerandomiseerd naar lixisenatide, waarvan 47,5% mannen en 52,5 % vrouwen, en 517 personen waren ≥ 65 jaar).

De werkzaamheid van Lyxumia werd ook beoordeeld in twee gerandomiseerde, open-label, actief-gecontroleerde onderzoeken (versus exenatide of versus insuline glulisine) en in een maaltijdonderzoek (in totaal 1.067 patiënten gerandomiseerd naar lixisenatide).

De werkzaamheid en veiligheid van Lyxumia in patiënten ouder dan 70 jaar werd onderzocht in een specifiek op dit onderwerp gericht placebogecontroleerd onderzoek (176 patiënten gerandomiseerd naar lixisenatide, waarvan 62 patiënten ≥ 75 jaar).

Daarnaast includeerde een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de cardiovasculaire uitkomsten (ELIXA) 6.068 patiënten met diabetes type 2 met eerder acuut coronair syndroom (3.034 gerandomiseerd naar lixisenatide, waarvan 198 patiënten ≥ 75 jaar en 655 patiënten met matige nierinsufficiëntie).

In de voltooide fase III-onderzoeken werd waargenomen dat ongeveer 90% van de patiënten op de dagelijkse onderhoudsdosering van 20 mcg Lyxumia eenmaal daags kon blijven aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling.

- Glykemische regulatie

Aanvullende combinatietherapie met orale antidiabetica

In vergelijking met placebo liet Lyxumia in combinatie met metformine, een sulfonyleureumderivaat, pioglitazon of een combinatie van deze middelen aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling statistisch significante verlagingen van het HbA_{1c} , van de nuchtere plasmagluucoseconcentratie en van de 2 uur postprandiale glucoseconcentratie na een testmaaltijd zien (tabel 2 en 3). De verlaging van het HbA_{1c} was significant bij eenmaal daagse toediening, of het nu in de ochtend of in de avond werd toegediend.

Dit effect op het HbA_{1c} hield ook aan in lange-termijnonderzoeken tot 76 weken.

Aanvullende behandeling naast alleen metformine

Tabel 2: Placebogecontroleerde onderzoeken in combinatie met metformine (resultaten na 24 weken)

Metformine als achtergrondbehandeling					
	Lixisenatide 20 mcg (N=160)	Placebo (N=159)	Lixisenatide 20 mcg		Placebo (N=170)
			Ochtend (N=255)	Avond (N=255)	
Gemiddeld HbA_{1c} (%)					
Uitgangswaarde	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Verandering in kleinste- kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Percentage (%) patiënten dat een HbA_{1c} < 7,0% bereikte	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)					
Uitgangswaarde	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Verandering in kleinste- kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

In een actief-gecontroleerd onderzoek liet Lyxumia eenmaal daags aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling een afname van het HbA_{1c} zien van -0,79% in vergelijking met -0,96% met exenatide tweemaal daags met een gemiddeld behandelingsverschil van 0,17% (95% BI: 0,033, 0,297). Het percentage patiënten dat een HbA_{1c} van minder dan 7% bereikte was vergelijkbaar tussen de lixisenatidegroep (48,5%) en de exenatidegroep (49,8%).

De incidentie van misselijkheid was 24,5% in de lixisenatidegroep tegenover 35,1% in de exenatidegroep (tweemaal daags). De incidentie van symptomatische hypoglykemie tijdens de hoofdperiode van 24 weken behandeling was 2,5 % in de lixisenatidegroep tegenover 7,9 % in de exenatidegroep.

In een 24 weken durende open-label studie was lixisenatide, toegediend voor de belangrijkste maaltijd van de dag, niet inferieur aan lixisenatide toegediend voor het ontbijt voor wat betreft HbA_{1c}-reductie (gemiddelde LS-verandering ten opzichte van baseline: -0,65 versus -0,74). Gelijkaardige HbA_{1c}-dalingen, ongeacht welke de belangrijkste maaltijd was (ontbijt, lunch of avondmaal), werden waargenomen. Bij het einde van de studie bereikte 43,6 % (belangrijkste maaltijdgroep) en 42,8 % (ontbijtgroep) van de patiënten een HbA_{1c} van minder dan 7 %. In de belangrijkste maaltijdgroep en in de ontbijtgroep werd nausea gemeld in respectievelijk 14,7 % en 15,5 % van de patiënten en symptomatische hypoglykemie in 5,8 % en 2,2 % van de patiënten.

Aanvullende behandeling naast een sulfonylureumderivaat alleen of in combinatie met metformine

Tabel 3: Placebogecontroleerd onderzoek in combinatie met een sulfonylureumderivaat (resultaten na 24 weken)

Sulfonylureumderivaat als achtergrondbehandeling met of zonder metformine		
	Lixisenatide 20 mcg (N=570)	Placebo (N=286)
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,28	8,22
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-0,85	-0,10
Percentage (%) patiënten dat een HbA_{1c} < 7,0% bereikte	36,4	13,5
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	82,58	84,52
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-1,76	-0,93

Aanvullende behandeling naast pioglitazon alleen of in combinatie met metformine

In een klinisch onderzoek resulteerde de toevoeging van lixisenatide aan pioglitazon met of zonder metformine bij patiënten die niet voldoende onder controle waren met pioglitazon, in een afname ten opzichte van de uitgangswaarde van de HbA_{1c} met 0,90% in vergelijking met een afname ten opzichte van de uitgangswaarde met 0,34% in de placebogroep aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling. Aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling had 52,3% van de patiënten behandeld met lixisenatide een HbA_{1c} van minder dan 7% tegenover 26,4% van de patiënten in de placebogroep.

Gedurende de hoofdperiode van 24 weken behandeling werd in de lixisenatidegroep misselijkheid gerapporteerd bij 23,5% in vergelijking met 10,6% in de placebogroep; symptomatische hypoglykemie werd gemeld bij 3,4% van de patiënten behandeld met lixisenatide tegenover 1,2% in de placebogroep.

Aanvullende combinatiebehandeling met een basale insuline

In vergelijking met placebo had Lyxumia, gegeven met alleen een basale insuline, of met een combinatie van een basale insuline en metformine, of met een combinatie van een basale insuline en een sulfonylureumderivaat, statistisch significante verlagingen van het HbA_{1c} en de 2 uur postprandiale glucoseconcentratie na een testmaaltijd tot gevolg.

Tabel 4: Placebogecontroleerde onderzoeken in combinatie met een basale insuline (resultaten na 24 weken)

	Basale insuline als achtergrondbehandeling Alleen of in combinatie met metformine		Basale insuline als achtergrondbehandeling Alleen of in combinatie met een sulfonylureumderivaat*	
	Lixisenatide 20 mcg (N=327)	Placebo (N=166)	Lixisenatide 20 mcg (N=154)	Placebo (N=157)
Gemiddeld HbA_{1c} (%)				
Uitgangswaarde	8,39	8,38	8,53	8,53
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Percentage (%) patiënten dat een HbA_{1c} < 7,0% bereikte	28,3	12,0	35,6	5,2
Gemiddelde duur van de behandeling met basale insuline bij start behandeling (jaren)	3,06	3,2	2,94	3,01
Gemiddelde verandering in basale insulinedosis (E)				
Uitgangswaarde	53,62	57,65	24,87	24,11
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)				
Uitgangswaarde	87,39	89,11	65,99	65,60
Verandering in kleinste-kwadraten-gemiddelde t.ov. uitgangswaarde	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

* uitgevoerd in een Aziatische bevolkingsgroep

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd bij insuline-naïeve patiënten die onvoldoende onder controle waren met orale antidiabetica. Deze studie bestond uit een 12 weken durende run-in periode met introductie en titratie van insuline glargine, en uit een 24 weken durende behandelperiode waarin patiënten of lixisenatide of placebo kregen in combinatie met insuline glargine en metformine, met of zonder thiazolidinedionen. Insuline glargine werd continu getitreerd tijdens deze periode.

Tijdens de 12 weken durende run-in periode resulteerde toevoeging en titratie van insuline glargine in een afname van het HbA_{1c} met ongeveer 1%. De toevoeging van lixisenatide resulteerde in een significant grotere afname van het HbA_{1c} met 0,71% in de lixisenatidegroep in vergelijking met 0,40% in de placebogroep. Aan het einde van de 24 weken durende behandelperiode bereikten 56,3% van de met lixisenatide behandelde patiënten een HbA_{1c} lager dan 7% tegenover 38,5% van de patiënten in de placebogroep.

Gedurende de 24 weken durende behandelperiode meldden 22,4% van de met lixisenatide behandelde patiënten ten minste één symptomatische hypoglykemie tegenover 13,5% van de patiënten in de placebogroep. De incidentie van hypoglykemie was voornamelijk verhoogd in de lixisenatidegroep gedurende de eerste 6 weken van behandeling; daarna was het vergelijkbaar met de placebogroep.

Patiënten met diabetes type 2 met basale insuline gecombineerd met 1-3 orale antidiabetica werden geïnccludeerd in een open-label gerandomiseerde studie voor insuline intensificatie. Na 12 weken van optimale insuline glargine titratie met of zonder metformine, werden de onvoldoende gecontroleerde patiënten gerandomiseerd voor de toevoeging van een enkelvoudige dosis van lixisenatide of een

enkele dosis (QD) van insuline glulisine (beide vóór de hoofdmaaltijd) of insuline glulisine drie keer per dag (TID) gedurende 26 weken.

De verlaging van het HbA_{1c} was vergelijkbaar tussen de groepen (tabel 5).

In tegenstelling tot beide insuline glulisine behandelingsregimes, verminderde lixisenatide het lichaamsgewicht (tabel 5).

Het aantal symptomatische hypoglykemische voorvallen was lager met lixisenatide (36%) in vergelijking met insuline glulisine QD en TID (47% en 52%).

Tabel 5: Actief gecontroleerde studie in combinatie met basale insuline met of zonder metformin (resultaten na 26 weken) - (mITT) en veiligheidspopulatie.

	Lixisenatide	Insuline glulisine QD	Insuline glulisine TID
Gemiddeld HbA_{1c} (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Verandering in kleinste-kwadraten t.o.v. uitgangswaarde	-0,63	-0,58	-0,84
Vershil in kleinste-kwadraten-gemiddeld (SE) van lixisenatide versus 95% BI		-0,05 (0,059) (-0,170 tot 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 tot 0,328)
Gemiddeld lichaamsgewicht	N = 297	N = 298	N = 295
Verandering in kleinste-kwadraten t.o.v. uitgangswaarde	-0,63	+1,03	+1,37
Vershil in kleinste-kwadraten-gemiddeld (SE) van lixisenatide versus 95% BI		-1,66 (0,305) (-2,257 tot -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 tot -1,396)*

*p<0,0001

- Nuchtere plasmagluucose

De afnames in nuchtere plasmagluucoseconcentratie die aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling in placebogecontroleerde onderzoeken met behandeling met Lyxumia verkregen waren, liepen uiteen van 0,42 mmol/l tot 1,19 mmol/l (7,6 tot 21,4 mg/dl) ten opzichte van de uitgangswaarde.

- Postprandiale glucose

Behandeling met Lyxumia resulteerde in afnames van de 2 uur postprandiale glucoseconcentratie na een testmaaltijd die statistisch superieur waren aan die met placebo, ongeacht de achtergrondbehandeling.

De reducties die aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling met Lyxumia behaald waren, liepen in alle onderzoeken waarin de postprandiale glucoseconcentratie werd gemeten uiteen van 4,51 tot 7,96 mmol/l (81,2 tot 143,3 mg/dl) ten opzichte van de uitgangswaarden. Bij 26,2% tot 46,8% van de patiënten lag de 2 uur postprandiale glucosewaarde onder de 7,8 mmol/l (140,4 mg/dl).

- Lichaamsgewicht

In alle gecontroleerde onderzoeken resulteerde behandeling met Lyxumia in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat in een aanhoudende verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde van tussen de -1,76 kg en -2,96 kg aan het einde van de hoofdperiode van 24 weken behandeling.

Een verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde van tussen de -0,38 kg en -1,80 kg werd ook waargenomen bij patiënten die lixisenatide met een vaste dosis basale insuline alleen of in combinatie met metformine of een sulfonyleureumderivaat kregen.

Bij patiënten die nieuw startten met insuline bleef het lichaamsgewicht nagenoeg onveranderd in de lixisenatidegroep, terwijl een toename werd gezien in de placebogroep.

De afname in lichaamsgewicht hield in lange-termijnonderzoeken tot 76 weken aan.
De afname in lichaamsgewicht staat los van het optreden van misselijkheid en braken.

- Bètacelfunctie

Klinische onderzoeken met Lyxumia duiden op een verbeterde bètacelfunctie, zoals gemeten aan de hand van de beoordeling met het homeostasemodel van de bètacelfunctie (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA- β).

Herstel van eerste fase insulinesecretie en een verbeterde tweede fase insulinesecretie als respons op een intraveneuze bolus glucose werden aangetoond bij patiënten met diabetes type 2 (n=20) na een enkelvoudige dosis Lyxumia.

- Cardiovasculaire evaluatie

In geen van de placebogecontroleerde fase III-onderzoeken werd een verhoging van de gemiddelde hartslag gezien bij patiënten met diabetes type 2.

Afnames in de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk maximaal 2,1 mmHg en 1,5 mmHg werden waargenomen in placebogecontroleerde fase III-onderzoeken.

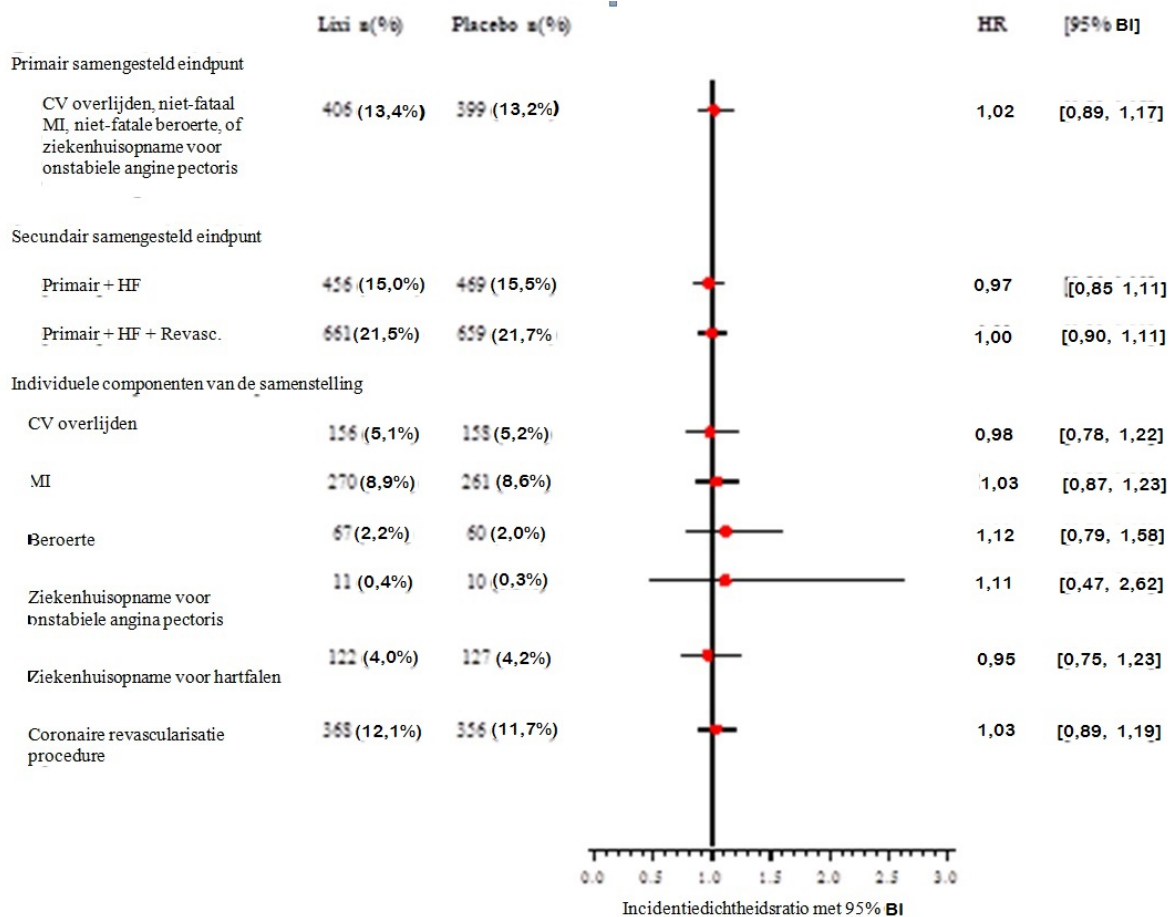
Het ELIXA-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multinationalaal onderzoek dat de cardiovasculaire (CV) resultaten beoordeelde tijdens behandeling met lixisenatide bij patiënten met diabetes mellitus type 2 na een recent acuut coronair syndroom.

Er werden in totaal 6.068 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar ofwel placebo ofwel lixisenatide 20 mcg (na een startdosis van 10 mcg in de eerste 2 weken).

Zesennegentig procent van de patiënten in beide behandelingsgroepen voltooiden het onderzoek volgens het protocol en de vitale status werd aan het eind van het onderzoek bekend voor 99,0% en 98,6% van de patiënten in respectievelijk de lixisenatide- en placebogroep. De mediane behandelingsduur was 22,4 maanden in de lixisenatide-groep en 23,3 maanden in de placebogroep en de medianeduur van het follow-up onderzoek was respectievelijk 25,8 en 25,7 maanden. De gemiddelde HbA1c (\pm SD) in de lixisenatide- en placebogroep was respectievelijk 7,72 (\pm 1,32)% en 7,64 (\pm 1,28)% bij de baseline en 7,46 (\pm 1,51)% en 7,61 (\pm 1,48)% na 24 maanden.

De resultaten van het primair en secundair samengestelde werkzaamheidseindpunten, en de resultaten van alle individuele componenten van de samengesteelde eindpunten zijn weergegeven in afbeelding 1.

Afbeelding 2: Boomgrafiek: analyse van elk individueel cardiovasculair voorval – ITT-populatie



CV: cardiovasculair, MI: myocardinfarct, HF: ziekenhuisopname voor hartfalen, Revasc: coronaire revascularisatie procedure, HR: incidentiedichtheidsratio (hazard ratio), BI: betrouwbaarheidsinterval.

Ouderen Personen ≥ 70 jaar

De werkzaamheid en veiligheid van lixisenatide toegediend voor het ontbijt bij personen ≥ 70 jaar met type 2 diabetes, werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 24 weken. Kwetsbare patiënten, waaronder patiënten met risico op ondervoeding en patiënten met matige tot ernstige cognitieve stoornissen werden uitgesloten. In totaal werden 350 patiënten gerandomiseerd (in een 1:1 verhouding). 37% van de patiënten waren ≥ 75 jaar oud ($N = 131$) en 31% had een matige nierfunctiestoornis ($N = 107$). De patiënten kregen stabiele dosis(sen) orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen (oral antidiabetic drugs, OAD) en/of basale insuline als achtergrondbehandeling. Sulfonylureumderivaten of gliniden werden niet met basale insuline als achtergrondbehandeling gebruikt.

Lixisenatide gaf significante verbeteringen in HbA1c (-0,64% verandering in vergelijking met placebo; 95% BI: -0,810% tot -0,464%; $p < 0,0001$) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c van 8,0%.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lyxumia in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptiesnelheid van lixisenatide na subcutane toediening aan patiënten met diabetes type 2 is hoog en wordt niet beïnvloed door de toegediende dosis. Ongeacht de dosis en ongeacht of lixisenatide toegediend wordt als enkelvoudige dosis of meervoudige doses is de mediane t_{\max} 1 tot 3,5 uur bij patiënten met diabetes type 2. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in absorptiesnelheid wanneer lixisenatide subcutaan toegediend wordt in de buik, dij of arm.

Distributie

Binding van lixisenatide aan menselijke eiwitten is matig (55%).

Het schijnbare verdelingsvolume van lixisenatide na subcutane toediening (V_z/F) is ongeveer 100 l.

Biotransformatie en eliminatie

Lixisenatide, een peptide, wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie, gevolgd door tubulaire reabsorptie en daaropvolgende metabole afbraak, met kleinere peptiden en aminozuren als resultaat. Deze worden opnieuw ingebracht in het eiwitmetabolisme.

Na toediening van meervoudige doses aan patiënten met diabetes type 2 bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd ongeveer 3 uur en was de gemiddelde schijnbare klaring (Cl/F) ongeveer 35 l/uur.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring berekend met de Cockcroft-Gault-formule 60-90 ml/min), met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) en bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) was de AUC toegenomen met 46%, 51% en 87 %, respectievelijk.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Omdat lixisenatide voornamelijk door de nieren wordt geklaard, is er geen farmacokinetisch onderzoek verricht bij patiënten met acute of chronische leverinsufficiëntie. Het wordt niet verwacht dat leverdisfunctie van invloed zal zijn op de farmacokinetiek van lixisenatide.

Geslacht

Geslacht heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lixisenatide.

Ras

Etniciteit had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lixisenatide op basis van de resultaten van farmacokinetisch onderzoek bij blanke, Japanse en Chinese proefpersonen.

Ouderen

Leeftijd heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lixisenatide.

In een farmacokinetisch onderzoek onder oudere proefpersonen zonder diabetes had toediening van 20 mcg lixisenatide een gemiddelde toename van de AUC van lixisenatide met 29% tot gevolg bij de groep ouderen (11 proefpersonen van tussen de 65 en 74 jaar oud en 7 proefpersonen in de leeftijd van 75 jaar en ouder) in vergelijking met 18 proefpersonen in de leeftijd van 18 tot 45 jaar. Dit hield waarschijnlijk verband met een verminderde nierfunctie in de oudere leeftijdsgroep.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht heeft geen klinisch relevant effect op de AUC van lixisenatide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxicologie.

In 2 jaar durende subcutane carcinogeniciteitsonderzoeken werden niet-lethale C-celschildkliertumoren waargenomen bij ratten en muizen; er wordt verondersteld dat deze worden

veroorzaakt door een niet-genotoxisch GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. Bij ratten werden C-celhyperplasie en adenomen waargenomen bij alle doses, en een dosis waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen (no observed adverse event level, NOAEL) kon niet worden gedefinieerd. Bij muizen traden deze effecten op bij blootstellingsniveaus die meer dan 9,3 keer hoger waren dan de blootstelling bij de mens bij de therapeutische dosis. Bij muizen werden geen C-celcarcinomen waargenomen en bij ratten kwamen C-celcarcinomen voor bij een blootstellingsniveau dat ongeveer 900 keer hoger was dan de blootstelling bij de mens bij de therapeutische dosis. In een 2 jaar durend subcutaan carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werden 3 gevallen van adenocarcinoom in het endometrium waargenomen bij de groep die met de middelste dosis werd behandeld met een statistisch significante toename, hetgeen overeenkomt met een blootstellingsniveau van 97 keer hoger. Er werd geen behandelingsgerelateerd effect aangetoond.

Dieronderzoek wees niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Reversibele testiculaire en epididymale laesies werden waargenomen bij honden die behandeld werden met lixisenatide. Bij gezonde mannen werd er geen gerelateerd effect op de spermatogenese gezien. In embryofoetale ontwikkelingsstudies werden malformaties, groeivertraging, vertraagde ossificatie en effecten op het skelet waargenomen bij ratten bij alle doses (5 keer hoger blootstellingsniveau dan de blootstelling bij de mens) en bij konijnen bij hoge doses lixisenatide (32 keer hoger blootstellingsniveau dan de blootstelling bij de mens). Bij beide species werd enige maternale toxiciteit waargenomen bestaande uit een lage voedselconsumptie en een verlaagd lichaamsgewicht. De neonatale groei bleef achter bij mannelijke ratten die blootgesteld waren aan hoge doses lixisenatide tijdens het einde van de dracht en tijdens de lactatie, waarbij een lichte verhoging van de mortaliteit onder jongen werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol 85%
Natriumacetaattrihydraat
Methionine
Metacresol
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste gebruik: 14 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na eerste gebruik

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.
De pen zonder bevestigde naald bewaren. De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Startverpakking

Patroon (type I glas) met een rubberen zuiger (bromobutyl), felscapsules (aluminium) met daarin gelamineerde afsluitschijven (bromobutylrubber aan de binnenkant en polyisopreen aan de buitenkant). Elke patroon is in een wegwerpen gemonteerd.

Verpakking met 1 groene voorgevulde 10 microgram oplossing voor injectie Lyxumia-pen en 1 paarse voorgevulde 20 microgram oplossing voor injectie Lyxumia-pen.

Elke groene voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing, voldoende voor 14 doses van 10 mcg.

Elke paarse voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing, voldoende voor 14 doses van 20 mcg.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Lyxumia mag niet gebruikt worden indien het bevroren is geweest.

Lyxumia kan gebruikt worden met wegwerpnaalden met een dikte van 29 G tot 32 G. Naalden worden niet meegeleverd.

De patiënt dient geïnstrueerd te worden de naald na ieder gebruik weg te gooien overeenkomstig lokale voorschriften en de pen te bewaren zonder dat daar een naald aan is bevestigd. Dit helpt besmetting en mogelijke verstopping van de naald te voorkomen. De pen mag uitsluitend voor één patiënt gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/811/005 (1 voorgevulde pen + 1 voorgevulde pen)

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 2013.

Datum van laatste hernieuwing: 18 september 2017.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof verantwoordelijk voor vrijgifte

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (STARTVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie
Lixisenatide

2. GEHALTE AAN WERZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke dosis (0,2 ml) bevat 10 microgram lixisenatide (50 microgram per ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glycerol 85%, natriumacetaatrihydraat, methionine, metacresol (zie bijsluiter voor meer informatie), zoutzuur en natriumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde pen van 3 ml (14 dosissen)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
De pen 14 dagen na het eerste gebruik weggooien.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor eerste gebruik
Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na eerste gebruik

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

De pen zonder bevestigde naald bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/811/001 - 1 pen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lyxumia 10

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (ONDERHOUDSVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie
Lixisenatide

2. GEHALTE AAN WERZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke dosis (0,2 ml) bevat 20 microgram lixisenatide (100 microgram per ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glycerol 85%, natriumacetaatrihydraat, methionine, metacresol (zie bijsluiter voor meer informatie), zoutzuur en natriumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde pen van 3 ml (14 dosissen)
2 voorgevulde pennen van 3 ml (2x14 dosissen)
6 voorgevulde pennen van 3 ml (6x14 dosissen)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
De pen 14 dagen na het eerste gebruik weggooien.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor eerste gebruik

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na eerste gebruik

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

De pen zonder bevestigde naald bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/811/002 - 1 pen
EU/1/12/811/003 - 2 pennen
EU/1/12/811/004 - 6 pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lyxumia 20

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (STARTVERPAKKING VOOR 28 DAGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie
Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie
Lixisenatide

2. GEHALTE AAN WERZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke dosis (0,2 ml) bevat 10 of 20 microgram lixisenatide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: glycerol 85%, natriumacetaatrihydraat, methionine, metacresol (zie bijsluiter voor meer informatie), zoutzuur en natriumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Startverpakking

Elke verpakking met 2 voorgevulde pennen voor een behandeling van 4 weken bevat:

1 voorgevulde pen van 3 ml voor 14 dosissen van 10 microgram

1 voorgevulde pen van 3 ml voor 14 dosissen van 20 microgram

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

Gedrukt aan de binnenzijde:

Lees voordat u uw Lyxumia-pen gaat gebruiken zorgvuldig de gebruiksaanwijzing.

U moet uw behandeling starten met de groene pen van Lyxumia 10 microgram.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De pen 14 dagen na het eerste gebruik weggooien.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor eerste gebruik

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Na eerste gebruik

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

De dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

De pen zonder bevestigde naald bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/811/005 - 2 pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lyxumia
10
20

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18.UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Lyxumia 10 mcg injectie
Lixisenatide

Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml (14 dosissen)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Lyxumia 20 mcg injectie
Lixisenatide

Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml (14 dosissen)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

lixisenatide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lyxumia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Lyxumia niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Lyxumia?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Lyxumia?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lyxumia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lyxumia bevat de werkzame stof lixisenatide.

Het is een injecteerbaar geneesmiddel dat gebruikt wordt om uw lichaam te helpen uw bloedglucosespiegel te reguleren op momenten dat deze te hoog is. Het wordt gebruikt bij volwassenen met diabetes type 2.

Lyxumia wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen tegen diabetes als deze niet voldoende zijn om uw bloedglucosespiegel onder controle te houden. Dit kunnen onder andere zijn:

- geneesmiddelen tegen diabetes (antidiabetica) die via de mond moeten worden ingenomen (zoals metformine, pioglitazon, sulfonyleureumderivaten), en/of
- een basale insuline, een soort insuline dat de hele dag blijft werken.

2. Wanneer mag u Lyxumia niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u diabetes type 1 hebt of een aandoening genaamd 'diabetische ketoacidose' (dit is een complicatie van diabetes die optreedt als het lichaam geen glucose kan afbreken omdat er niet genoeg insuline is), omdat dit geneesmiddel niet geschikt is voor u
- u een ontsteking van de alvleesklier heeft of heeft gehad (pancreatitis)
- u ernstige maag- of darmproblemen hebt zoals 'gastroparese' (een aandoening van de maagspierspiers waardoor uw maag zich minder snel ledigt)

- u een ernstige nierziekte hebt of als u dialyseert, omdat het gebruik van dit geneesmiddel in deze gevallen niet wordt aanbevolen
- u ook een sulfonylureumderivaat of een basale insuline gebruikt. U kunt dan een lage bloedglucosespiegel (hypoglykemie) krijgen. Het kan zijn dat uw arts eerst uw bloedglucosespiegel wil controleren en daarna beslist om uw dosis basale insuline of sulfonylureumderivaat te verlagen. Lyxumia dient niet gebruikt te worden samen met een combinatie van zowel een basale insuline als een sulfonylureumderivaat
- u andere geneesmiddelen gebruikt, omdat er andere geneesmiddelen zijn zoals antibiotica of maagsapresistente tabletten of capsules die niet te lang in uw maag mogen blijven (zie ook het kopje Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?)
- u last krijgt van vochtverlies/uitdroging, bijvoorbeeld in het geval van braken, misselijkheid en diarree. Het is belangrijk dat u uitdroging voorkomt door voldoende te drinken, vooral bij het starten van de behandeling met Lyxumia
- u hartproblemen hebt die kortademigheid of zwelling van de enkels kunnen veroorzaken, omdat er weinig ervaring is bij deze patiëntengroep.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen ervaring met Lyxumia bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Daarom wordt het gebruik van Lyxumia niet aanbevolen bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lyxumia nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Lyxumia kan de werking beïnvloeden van enkele geneesmiddelen die u inslikt. Het kan zijn, dat u sommige geneesmiddelen, zoals antibiotica of maagsapresistente tabletten of capsules die niet te lang in uw maag mogen blijven, ten minste één uur voor of vier uur na uw injectie met Lyxumia moet innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Lyxumia mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of Lyxumia schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind.

Lyxumia mag niet gebruikt worden als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of Lyxumia overgaat in de moedermelk.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, bent u van plan zwanger te worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u Lyxumia samen met een sulfonylureumderivaat of een basale insuline gebruikt, kunt u een lage bloedglucosespiegel krijgen (hypoglykemie). Hierdoor kan uw concentratievermogen afnemen en kunt u zich duizelig of slaperig voelen. Als dit gebeurt, mag u niet rijden of gereedschap of machines gebruiken.

Lyxumia bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Lyxumia bevat metacresol

Dit geneesmiddel bevat metacresol, dat allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u Lyxumia?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u injecteren?

- De startdosis is 10 microgram eenmaal per dag gedurende de eerste 14 dagen - gebruik hiervoor de **groene** pen.
- Daarna is de dosis 20 microgram eenmaal per dag - gebruik hiervoor de **paarse** pen.

Wanneer moet u injecteren?

Injecteer Lyxumia in het uur voorafgaand aan een maaltijd. Wanneer u de voor u meest geschikte maaltijd voor uw injectie heeft gekozen, injecteer Lyxumia dan bij voorkeur elke dag voor diezelfde maaltijd.

Waar moet u injecteren?

Injecteer Lyxumia in de huid (subcutaan) van uw buik (abdomen), bovenbeen (dij) of bovenarm.

Leren hoe u de voorgevulde pennen moet gebruiken

Voordat u de pen voor het eerst gebruikt, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe u Lyxumia moet injecteren.

- **Lees altijd de gebruiksaanwijzing die in de doos zit.**
- **Gebruik de pen altijd zoals beschreven wordt in deze gebruiksaanwijzing.**

Andere belangrijke informatie over het gebruik van de voorgevulde pennen

In de gebruiksaanwijzing staat meer informatie over hoe u de pennen moet gebruiken. De belangrijkste punten zijn:

- Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald. Na elk gebruik dient u de naald weg te gooien in een geschikte naaldcontainer volgens lokale voorschriften. Overleg met uw arts, verpleegkundige of apotheker over hoe scherpe instrumenten weggegooid moeten worden.
- Gebruik alleen naalden die geschikt zijn voor gebruik met de Lyxumia-pen (zie de gebruiksaanwijzing).
- **U moet uw Lyxumia-pen activeren voordat u deze voor het eerst gebruikt.** Daarmee verzekert u dat de pen goed werkt en dat de dosis voor uw eerste injectie juist is.
- Als u denkt dat uw Lyxumia-pen beschadigd zou kunnen zijn, gebruik hem dan niet. Neem een nieuwe pen. Probeer de pen niet te repareren.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Lyxumia hebt gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Te veel Lyxumia kan ervoor zorgen dat u misselijk wordt of moet braken.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis Lyxumia mist, kunt u die injecteren in het uur voorafgaand aan uw volgende maaltijd. Neem geen dubbele dosis om een vergeten injectie in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Lyxumia zonder met uw arts te overleggen. Als u stopt met het gebruik van Lyxumia kan uw bloedglucosespiegel stijgen.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige ernstige allergische reacties (zoals anafylaxie) zijn soms gemeld bij patiënten die Lyxumia kregen. U moet onmiddellijk medische hulp zoeken als u klachten krijgt zoals een opgezwollen gezicht, tong of keel waardoor u moeite krijgt met ademen.

Stop het gebruik van Lyxumia en neem onmiddellijk contact op met een arts indien u één van de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt:

- Ernstige en aanhoudende buikpijn (in de maagstreek) die kan uitstralen naar uw rug met misselijkheid en braken, aangezien dit een aanwijzing kan zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn met Lyxumia die kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers (frequentie: zeer vaak), waren misselijkheid en braken. Deze bijwerkingen waren meestal mild van aard en gaan normaal gesproken na verloop van tijd weer over.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Diarree
- Hoofdpijn
- Lage bloedglucosespiegel (hypoglykemie of 'hypo') vooral wanneer u Lyxumia samen met een insuline of een sulfonylureumderivaat gebruikt

De waarschuwingstekenen van een lage bloedglucosespiegel kunnen onder andere zijn: koud zweet, koude bleke huid, hoofdpijn, sufheid, zwakheid, duizeligheid, verwardheid of prikkelbaarheid, honger, snelle hartslag en schrikachtigheid. Uw arts zal u vertellen wat u moet doen als u een lage bloedglucosespiegel krijgt.

De kans dat dit gebeurt is groter als u ook een sulfonylureumderivaat of een basale insuline gebruikt. Het kan zijn dat uw arts de dosis van deze medicijnen verlaagt voordat u Lyxumia gaat gebruiken.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij 1 op de 10 gebruikers

- Griep (influenza)
- Verkoudheid (infectie van de bovenste luchtwegen)
- Duizeligheid
- Indigestie (dyspepsie)
- Rugpijn
- Blaasontsteking (cystitis)
- Virusinfectie
- Lage bloedglucosespiegel (wanneer Lyxumia wordt gebruikt met metformine)
- Slaperigheid (somnolentie)
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (zoals jeuk)

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij 1 op de 100 gebruikers

- Galbulten (urticaria)
- Galstenen
- Galblaasontsteking

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- Vertraagde maaglediging

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook

rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Lyxumia?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de pen en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor eerste gebruik

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van het vriesvak bewaren.

Nadat u de pen in gebruik heeft genomen

De pen kan 14 dagen lang gebruikt worden wanneer de pen bewaard wordt beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de pen zonder naald eraan vast. Wanneer u de pen niet gebruikt, moet u de dop op de pen houden ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is lixisenatide.

- Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie: Elke dosis bevat 10 microgram lixisenatide (50 microgram per ml).
- Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie: Elke dosis bevat 20 microgram lixisenatide (100 microgram per ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn glycerol 85%, natriumacetaatrihydraat, methionine, metacresol, zoutzuur (voor pH-aanpassing), natriumhydroxideoplossing (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

Hoe ziet Lyxumia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lyxumia is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie (injectie) in een glazen patroon die in een voorgevulde pen gemonteerd zit.

Elke groene pen van Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie bevat 3 ml oplossing, voldoende voor 14 dosissen van 10 microgram. Verpakkingsgrootte: 1 voorgevulde pen.

Elke paarse pen van Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie bevat 3 ml oplossing, voldoende voor 14 dosissen van 20 microgram. Verpakkingsgrootten: 1, 2 of 6 voorgevulde pennen. Mogelijk zijn niet alle genoemde verpakkingsgrootten beschikbaar in uw land.

Er is ook een startverpakking beschikbaar voor gebruik tijdens de eerste 28 dagen van de behandeling. De startverpakking bevat één groene pen van Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie en één paarse pen van Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Frankrijk

Fabrikant

Sanofi Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst - 65926 Frankfurt am Main
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536 389 (altre domande)

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanof AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie

Lixisenatide

GEBRUIKSAANWIJZING

Elke voorgevulde pen bevat 14 dosissen. Elke dosis bevat **10 microgram in 0,2 ml**.

Rubriek 1 – BELANGRIJKE INFORMATIE

Lees deze instructies zorgvuldig door voordat u uw Lyxumia-pen gaat gebruiken.

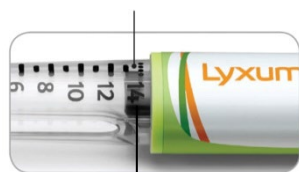
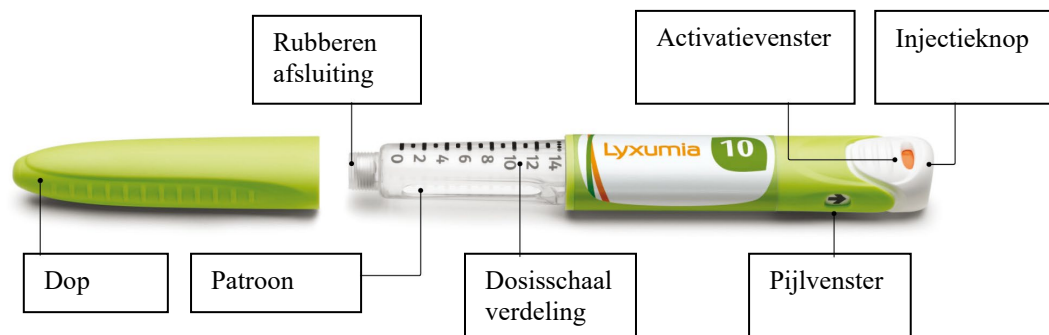
Bewaar deze instructies zodat u ze in de toekomst nog eens kunt raadplegen.

Informatie over de Lyxumia-pen

Lyxumia wordt geleverd als een voorgevulde pen voor injectie.

- **Injecteer slechts één dosis per dag.**
- Elke Lyxumia-pen bevat 14 vooraf ingestelde dosissen. De dosissen hoeven niet afgemeten te worden.
- Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige over hoe u op de juiste manier moet injecteren voordat u de pen gaat gebruiken.
- Als u niet zelf alle instructies kunt opvolgen of niet in staat bent om de pen te gebruiken (bijvoorbeeld omdat u slechtziend bent), gebruik de pen dan alleen als u daarbij geholpen wordt.

Over uw Lyxumia-pen

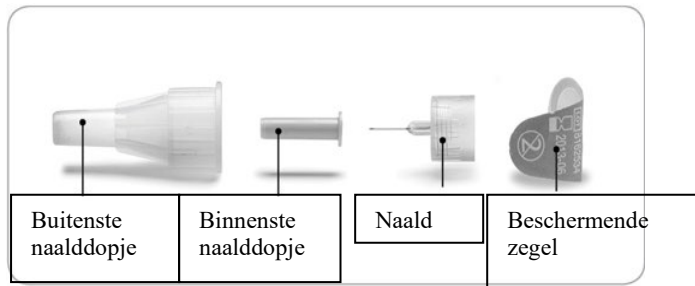


Zwarte zuiger
De zuiger zal na iedere injectie langs de dosisschaalverdeling verschuiven. In het bovenstaande voorbeeld laat het dosisaantal zien dat er nog 13 injecties over zijn.

- Deze pen is bedoeld voor gebruik door één persoon. Deel hem niet met iemand anders.

- Controleer altijd het etiket om er zeker van te zijn dat u de juiste Lyxumia-pen heeft. Controleer ook of de uiterste houdbaarheidsdatum nog niet is verstreken. Het verkeerde geneesmiddel gebruiken kan schadelijk zijn voor uw gezondheid.
- Probeer de vloeistof niet met een injectiespuit uit de patroon te halen.

Over uw naald (apart geleverd)



- Gebruik alleen naalden die goedgekeurd zijn voor gebruik met Lyxumia. Gebruik voor uw Lyxumia-pen wegwerpnaalden met een dikte van 29G tot 32G. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige welke naalddikte- en lengte het meest geschikt zijn voor u.
- Als iemand anders de injectie geeft, moet deze persoon goed opletten dat hij niet per ongeluk iemand verwondt met de naald. Hierdoor kunnen mogelijk infecties overgedragen worden.
- Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald. Dit helpt besmetting van Lyxumia en mogelijke verstopping van de naald te voorkomen.

Rubriek 2 – UW PEN VOORBEREIDEN VOOR GEBRUIK

- **Activeer de pen op dezelfde dag als uw eerste injectie**

Activeer eerst uw nieuwe pen

- **Voordat u een dosis injecteert:** voorafgaand aan de injectie moet u eerst overtollige vloeistof uit uw nieuwe pen verwijderen. Dit doet u één keer. Dit heet het ‘activatieproces’. In de stappen 1 tot en met 5 hieronder wordt uitgelegd hoe dit moet.
- De activatie is nodig om ervoor te zorgen dat de pen goed werkt en dat de dosis voor uw eerste injectie juist is.
- **Herhaal het activatieproces niet**, omdat u dan geen 14 dosissen meer uit uw Lyxumia-pen kunt halen.

De plaatjes hieronder laten zien hoe het activatievenster op de injectieknop van uw pen verandert na activatie.

Nieuwe pen
(oranje venster)



Pen die klaar is voor injectie
(wit venster)



De pen is geactiveerd en klaar om te injecteren. Na activatie blijft het venster wit.

Hoe activeert u uw nieuwe Lyxumia-pen?

Stap 1 Trek de dop van de pen en controleer de pen



Controleer de vloeistof. De vloeistof moet helder en kleurloos zijn zonder deeltjes. Als dat niet het geval is, moet u de pen niet gebruiken. Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Controleer of het activatievenster oranje is.

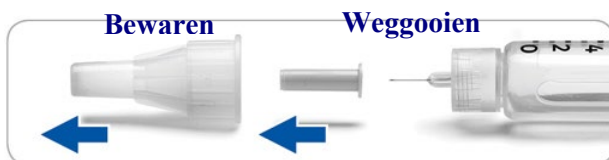
Stap 2 Bevestig een naald en verwijder de naalddopjes



Gebruik altijd een **nieuwe naald** voor activatie.

Verwijder de beschermende zegel van het buitenste naalddopje.

Houd de naald in het verlengde van de pen. Houd de naald recht terwijl u de naald op de pen vastdraait.



Pas op dat u zichzelf niet verwondt wanneer de naald niet meer afgedekt is.

Trek het binnenste en buitenste naalddopje van de naald. Bewaar het buitenste naalddopje; dit heeft u later weer nodig om de naald te verwijderen.

Stap 3 Trek de injectieknop uit



Trek stevig aan de injectieknop totdat deze stopt.



De pijl wijst nu in de richting van de naald.

Stap 4 Druk op de injectieknop en houd deze ingedrukt om overtollige vloeistof te verwijderen



Richt de naald in een geschikt opvangmiddel (bijvoorbeeld een kartonnen bekertje of een doekje) om de vloeistof op te vangen zodat u het daarna weg kunt gooien.

Druk de injectieknop helemaal in. U kunt een 'klik' horen of voelen.

Houd de injectieknop ingedrukt en tel langzaam tot 5 om ook de laatste druppels te verwijderen.



Als er geen vloeistof uitkomt, kijk dan in de rubriek 'Vragen en antwoorden'. Controleer of het activatievenster nu wit is.

Stap 5 De pen is nu geactiveerd.

Activeer deze pen niet nog een keer.

U hoeft de naald **niet** te vervangen tussen de activatie en uw eerste injectie.

Ga voor uw eerste injectie direct door naar rubriek 3 - Stap C.

Zie ommezijde

Rubriek 3 - DAGELIJKS GEBRUIK VAN DE PEN

Voer de instructies in deze rubriek alleen uit als het activatievenster wit is.

Injecteer elke dag slechts één dosis.



Stap A. Trek de dop van de pen en controleer de pen



Controleer de vloeistof. De vloeistof moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn. Als dat niet zo is, gebruik de pen dan niet. Kijk in de rubriek 'Vragen en antwoorden' als u luchtbelletjes ziet.

Controleer het aantal dosissen dat nog in de pen zit. Dit kunt u zien aan de plek waar de zwarte zuiger op de dosisschaalverdeling staat.

Controleer of het activatievenster wit is. Als het oranje is, ga dan naar rubriek 2.
Controleer het etiket op uw pen om er zeker van te zijn dat u het juiste geneesmiddel heeft.

Stap B. Bevestig een nieuwe naald en verwijder de naalddopjes



Gebruik voor elke injectie altijd een **nieuwe naald**.

Verwijder de beschermende zegel van het buitenste naalddopje.

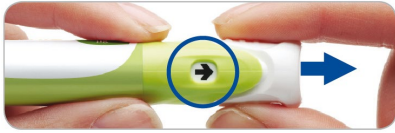
Houd de naald in het verlengde van de pen. Houd de naald recht terwijl u de naald op de pen vastdraait.



Pas op dat u zichzelf niet verwondt wanneer de naald niet meer afgedekt is.

Trek het binnenste en buitenste naalddopje van de naald. Bewaar het buitenste naalddopje; dit heeft u later weer nodig om de naald te verwijderen.

Stap C. Trek de injectieknop uit



Trek stevig aan de injectieknop totdat deze stopt.



De pijl wijst nu in de richting van de naald.

Stap D. Druk op de injectieknop en houd deze ingedrukt om de dosis te injecteren



Pak een huidplooi vast en breng de naald in (zie de rubriek 'Injectieplaatsen' voor informatie over waar u moet injecteren).

Druk de injectieknop helemaal in. U kunt een 'klik' horen of voelen.

Houd de injectieknop ingedrukt en tel langzaam tot 5 om de volledige dosis te krijgen.

Uw dosis is nu toegediend. Trek de naald uit uw huid.

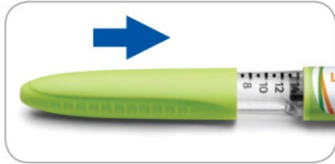
Stap E. Verwijder de naald na elke injectie en gooi de naald weg



Leg het buitenste naalddopje op een plat oppervlak. Steek de naald in het buitenste naalddopje. Doe het buitenste naalddopje weer op de naald.



Knijp in het buitenste naalddopje om de naald vast te houden en draai de naald los van de pen.



Vraag uw apotheker hoe u de naald die u niet meer gebruikt moet weggooien.
Doe de dop weer op de pen.

Stap F. Herhaal alle stappen in rubriek 3 voor elke injectie.

Gooi de pen 14 dagen na activatie weg. Doe dit ook zelfs als er nog wat geneesmiddel in de pen zit.

Activatie- en weggooitabel

Noteer in de tabel de datum waarop u uw pen heeft geactiveerd en de datum waarop u de pen 14 dagen later weg moet gooien.

Pen	Datum activatie	Datum weggooien
1		

Bewaren

Algemene informatie

- Bewaar uw Lyxumia-pennen op een veilige plaats, buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Bescherm uw Lyxumia-pennen tegen stof en vuil.
- Doe de dop na ieder gebruik weer op de pen ter bescherming tegen licht.
- Gebruik Lyxumia niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor activatie van de pen:

- Bewaar uw ongebruikte Lyxumia-pennen in de koelkast (2°C – 8°C).
- Bewaar Lyxumia-pennen niet in de vriezer en gebruik Lyxumia niet meer als het bevroren is geweest.
- Laat uw pen voor gebruik op kamertemperatuur komen.

Na activatie van de pen:

- Nadat u uw Lyxumia-pen heeft geactiveerd, moet u de pen bewaren beneden 30°C. Bewaar Lyxumia na activatie niet in de vriezer.
- Bewaar uw Lyxumia-pen zonder dat er een naald aan bevestigd is. Een bevestigde naald kan besmetting en mogelijk inlaat van lucht veroorzaken, wat de nauwkeurigheid van de dosis kan beïnvloeden.
- Nadat uw Lyxumia-pen is geactiveerd, kunt u deze maximaal 14 dagen gebruiken. Gooi een gebruikte Lyxumia-pen na 14 dagen weg. Doe dit ook zelfs als er nog wat geneesmiddel in de pen zit.

Weggoeien

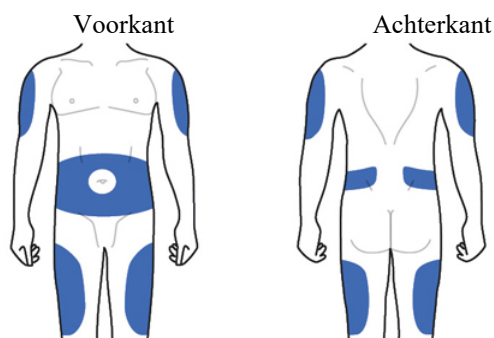
- Doe de dop weer op de pen voordat u uw Lyxumia-pen weggooit.

- Gooi uw Lyxumia-pen weg; vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen die u niet meer gebruikt moet weggooien.

Onderhoud

- Ga voorzichtig om met uw Lyxumia-pen.
- U kunt de buitenkant van uw Lyxumia-pen reinigen met behulp van een vochtige doek.
- Dompel uw Lyxumia-pen niet onder, was de pen niet en doe er geen vloeistoffen op (smeren). Dit kan de pen beschadigen.
- Als u denkt dat uw Lyxumia-pen beschadigd zou kunnen zijn, gebruik hem dan niet. Probeer de pen niet te repareren.

Injectieplaatsen



Lyxumia moet onder de huid geïnjecteerd worden en kan in alle gebieden geïnjecteerd worden die hierboven blauw zijn gemarkeerd. Dat zijn de dij, buik of bovenarm. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u op de juiste manier injecteert.

Vragen en antwoorden

Wat moet ik doen als ik de Lyxumia-pen vergeet te activeren of mezelf injecteer voor activatie?

Als u zich heeft geïnjecteerd voor activatie van de pen, corrigeer dit dan niet door uzelf een tweede injectie te geven. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor advies over het controleren van uw bloedglucosespiegel.

Wat moet ik doen als er luchtballen in de patroon zitten?

Het is normaal dat er kleine luchtbelletjes in de patroon zitten, dit is niet schadelijk voor u. Uw dosis zal juist zijn en u kunt de instructies gewoon blijven volgen. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u hulp nodig heeft.

Wat moet ik doen als er geen vloeistof uit de pen komt tijdens de activatie?

Het kan zijn dat de naald verstopt is of niet juist op de pen is gedraaid. Verwijder de naald van de pen, bevestig een nieuwe naald, en herhaal alleen stappen 4 en 5. Als er nog altijd geen vloeistof naar buiten komt, kan de Lyxumia-pen beschadigd zijn. Gebruik deze Lyxumia-verpakking niet. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor ondersteuning.

Wat moet ik doen als het volledig indrukken van de injectieknop moeilijk gaat?

Het kan zijn dat de naald verstopt is of niet juist op de pen is gedraaid. Trek de naald uit uw huid en verwijder de naald van de pen. Bevestig een nieuwe naald en herhaal alleen stappen D en E. Als het nog altijd moeilijk is om de injectieknop in te drukken dan kan de Lyxumia-pen beschadigd zijn. Gebruik deze Lyxumia-verpakking niet. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor ondersteuning.

Als u vragen heeft over Lyxumia of over diabetes, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, of neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen die te vinden is in de 'Bijsluiter: informatie voor de gebruiker' van Lyxumia (afzonderlijk bijgesloten in de doos).

Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie

Lixisenatide

GEBRUIKSAANWIJZING

Elke voorgevulde pen bevat 14 dosissen. Elke dosis bevat **20 microgram in 0,2 ml**.

Rubriek 1 – BELANGRIJKE INFORMATIE

Lees deze instructies zorgvuldig door voordat u uw Lyxumia-pen gaat gebruiken.

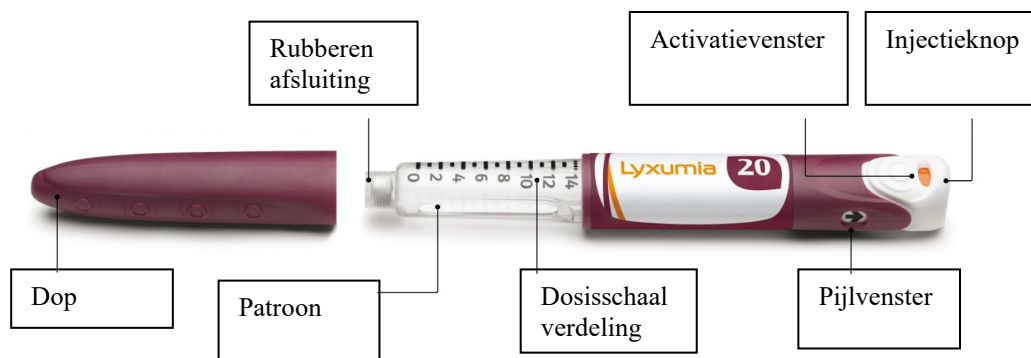
Bewaar deze instructies zodat u ze in de toekomst nog eens kunt raadplegen.

Informatie over de Lyxumia-pen

Lyxumia wordt geleverd als een voorgevulde pen voor injectie.

- **Injecteer slechts één dosis per dag.**
- Elke Lyxumia-pen bevat 14 vooraf ingestelde dosissen. De dosissen hoeven niet afgemeten te worden.
- Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige over hoe u op de juiste manier moet injecteren voordat u de pen gaat gebruiken.
- Als u niet zelf alle instructies kunt opvolgen of niet in staat bent om de pen te gebruiken (bijvoorbeeld omdat u slechtziend bent), gebruik de pen dan alleen als u daarbij geholpen wordt.

Over uw Lyxumia-pen

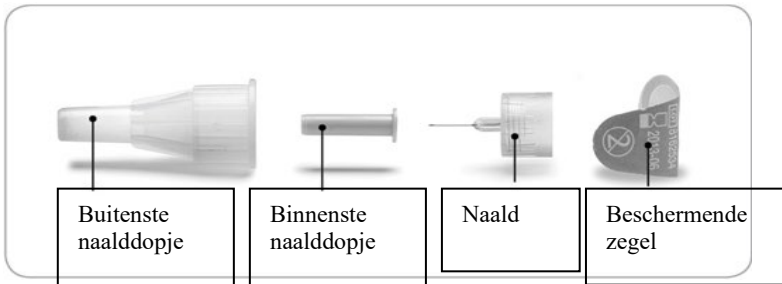


Zwarte zuiger

De zuiger zal na iedere injectie langs de dosisschaalverdeling verschuiven. In het bovenstaande voorbeeld laat het dosisaantal zien dat er nog 13 injecties over zijn.

- Deze pen is bedoeld voor gebruik door één persoon. Deel hem niet met iemand anders.
- Controleer altijd het etiket om er zeker van te zijn dat u de juiste Lyxumia-pen heeft. Controleer ook of de uiterste houdbaarheidsdatum nog niet is verstreken. Het verkeerde geneesmiddel gebruiken kan schadelijk zijn voor uw gezondheid.
- Probeer de vloeistof niet met een injectiespuit uit de patroon te halen.

Over uw naald (apart geleverd)



- Gebruik alleen naalden die goedgekeurd zijn voor gebruik met Lyxumia. Gebruik voor uw Lyxumia-pen wegwerpnaalden met een dikte van 29G tot 32G. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige welke naalddikte en -lengte het meest geschikt zijn voor u.
- Als iemand anders de injectie geeft, moet deze persoon goed opletten dat hij/zij niet per ongeluk iemand verwondt met de naald. Hierdoor kunnen mogelijk infecties overgedragen worden.
- Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald. Dit helpt besmetting van Lyxumia en mogelijke verstopping van de naald te voorkomen.

Rubriek 2 – UW PEN VOORBEREIDEN VOOR GEBRUIK

- **Activeer de pen op dezelfde dag als uw eerste injectie.**

Activeer eerst uw nieuwe pen

- **Voordat u een dosis injecteert:** voorafgaand aan de injectie moet u eerst overtollige vloeistof uit uw nieuwe pen verwijderen. Dit doet u één keer. Dit heet het 'activatieproces'. In de stappen 1 tot en met 5 hieronder wordt uitgelegd hoe dit moet.
- De activatie is nodig om ervoor te zorgen dat de pen goed werkt en dat de dosis voor uw eerste injectie juist is.
- **Herhaal het activatieproces niet**, omdat u dan geen 14 dosissen meer uit uw Lyxumia-pen kunt halen.

De plaatjes hieronder laten zien hoe het activatievenster op de injectieknop van uw pen verandert na activatie.

Nieuwe pen
(oranje venster)



Pen die klaar is voor injectie
(wit venster)



De pen is geactiveerd en klaar om te injecteren. Na activatie blijft het venster wit.

Hoe activeert u uw nieuwe Lyxumia-pen?

Stap 1 Trek de dop van de pen en controleer de pen



Controleer de vloeistof. De vloeistof moet helder en kleurloos zijn zonder deeltjes. Als dat niet het geval is, moet u de pen niet gebruiken. Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Controleer of het activatievenster oranje is.

Stap 2 Bevestig een naald en verwijder de naalddopjes



Gebruik altijd een **nieuwe naald** voor activatie.
 Verwijder de beschermende zegel van het buitenste naalddopje.
 Houd de naald in het verlengde van de pen. Houd de naald recht terwijl u de naald op de pen vastdraait.



Pas op dat u zichzelf niet verwondt wanneer de naald niet meer afgedekt is.
 Trek het binnenste en buitenste naalddopje van de naald. Bewaar het buitenste naalddopje; dit heeft u later weer nodig om de naald te verwijderen.

Stap 3 Trek de injectieknop uit



Trek stevig aan de injectieknop totdat deze stopt.



De pijl wijst nu in de richting van de naald.

Stap 4 Druk op de injectieknop en houd deze ingedrukt om overtollige vloeistof te verwijderen



Richt de naald in een geschikt opvangmiddel (bijvoorbeeld een kartonnen bekertje of een doekje) om de vloeistof op te vangen zodat u het daarna weg kunt gooien.

Druk de injectieknop helemaal in. U kunt een 'klik' horen of voelen.

Houd de injectieknop ingedrukt en tel langzaam tot 5 om ook de laatste druppels te verwijderen.



Als er geen vloeistof uitkomt, kijk dan in de rubriek 'Vragen en antwoorden'.

Controleer of het activatievenster nu wit is.

Stap 5 De pen is nu geactiveerd.

Activeer deze pen niet nog een keer.

U hoeft de naald **niet** te vervangen tussen de activatie en uw eerste injectie.

Ga voor uw eerste injectie direct door naar rubriek 3 – Stap C.

Zie ommezijde

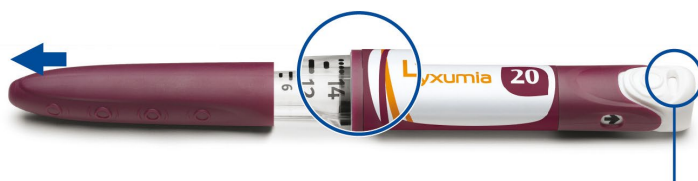
Rubriek 3 - DAGELIJKS GEBRUIK VAN DE PEN

Voer de instructies in deze rubriek alleen uit als het activatievenster wit is.

Injecteer elke dag slechts één dosis.



Stap A. Trek de dop van de pen en controleer de pen



Controleer de vloeistof. De vloeistof moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn. Als dat niet zo is, gebruik de pen dan niet. Kijk in de rubriek 'Vragen en antwoorden' als u luchtbelletjes ziet.

Controleer het aantal dosissen dat nog in de pen zit. Dit kunt u zien aan de plek waar de zwarte zuiger op de dosisschaalverdeling staat.

Controleer of het activatievenster wit is. Als het oranje is, ga dan naar rubriek 2.

Controleer het etiket op uw pen om er zeker van te zijn dat u het juiste geneesmiddel heeft.

Stap B. Bevestig een nieuwe naald en verwijder de naalddopjes



Gebruik voor elke injectie altijd een **nieuwe naald**.

Verwijder de beschermende zegel van het buitenste naalddopje.

Houd de naald in het verlengde van de pen. Houd de naald recht terwijl u de naald op de pen vastdraait.



Pas op dat u zichzelf niet verwondt wanneer de naald niet meer afgedekt is.

Trek het binnenste en buitenste naalddopje van de naald. Bewaar het buitenste naalddopje; dit heeft u later weer nodig om de naald te verwijderen.

Stap C. Trek de injectieknop uit



Trek stevig aan de injectieknop totdat deze stopt.



De pijl wijst nu in de richting van de naald.

Stap D. Druk op de injectieknop en houd deze ingedrukt om de dosis te injecteren



Pak een huidplooi vast en breng de naald in (zie de rubriek 'Injectieplaatsen' voor informatie over waar u moet injecteren).

Druk de injectieknop helemaal in. U kunt een 'klik' horen of voelen.

Houd de injectieknop ingedrukt en tel langzaam tot 5 om de volledige dosis te krijgen.

Uw dosis is nu toegediend. Trek de naald uit uw huid.

Stap E. Verwijder de naald na elke injectie en gooi de naald weg



Leg het buitenste naalddopje op een plat oppervlak. Steek de naald in het buitenste naalddopje. Doe het buitenste naalddopje weer op de naald.



Knijp in het buitenste naalddopje om de naald vast te houden en draai de naald los van de pen.



Vraag uw apotheker hoe u de naald die u niet meer gebruikt moet weggooien.
Doe de dop weer op de pen.

Stap F. Herhaal alle stappen in rubriek 3 voor elke injectie.

Gooi de pen 14 dagen na activatie weg. Doe dit ook zelfs als er nog wat geneesmiddel in de pen zit.

Activatie- en weggooitabel

Noteer in de tabel de datum waarop u uw pen heeft geactiveerd en de datum waarop u de pen 14 dagen later weg moet gooien.

Pen	Datum activatie	Datum weggooien
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Bewaren

Algemene informatie

- Bewaar uw Lyxumia-pennen op een veilige plaats, buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Bescherm uw Lyxumia-pennen tegen stof en vuil.
- Doe de dop na ieder gebruik weer op de pen ter bescherming tegen licht.
- Gebruik Lyxumia niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor activatie van de pen:

- Bewaar uw ongebruikte Lyxumia-pennen in de koelkast (2°C – 8°C).
- Bewaar Lyxumia-pennen niet in de vriezer en gebruik Lyxumia niet meer als het bevroren is geweest.
- Laat uw pen voor gebruik op kamertemperatuur komen.

Na activatie van de pen:

- Nadat u uw Lyxumia-pen heeft geactiveerd, moet u de pen bewaren beneden 30°C. Bewaar Lyxumia na activatie niet in de vriezer.
- Bewaar uw Lyxumia-pen zonder dat er een naald aan bevestigd is. Een bevestigde naald kan besmetting en mogelijk inlaat van lucht veroorzaken, wat de nauwkeurigheid van de dosis kan beïnvloeden.

- Nadat uw Lyxumia-pen is geactiveerd, kunt u deze maximaal 14 dagen gebruiken. Gooi een gebruikte Lyxumia-pen na 14 dagen weg. Doe dit ook zelfs als er nog wat geneesmiddel in de pen zit.

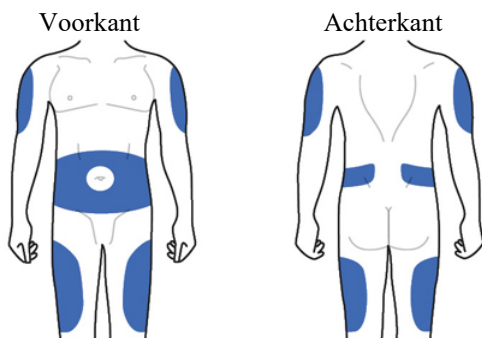
Weggoeien

- Doe de dop weer op de pen voordat u uw Lyxumia-pen weggooit.
- Gooi uw Lyxumia-pen weg; vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen die u niet meer gebruikt moet weggooien.

Onderhoud

- Ga voorzichtig om met uw Lyxumia-pen.
- U kunt de buitenkant van uw Lyxumia-pen reinigen met behulp van een vochtige doek.
- Dompel uw Lyxumia-pen niet onder, was de pen niet en doe er geen vloeistoffen op (smeren). Dit kan de pen beschadigen.
- Als u denkt dat uw Lyxumia-pen beschadigd zou kunnen zijn, gebruik hem dan niet. Probeer de pen niet te repareren.

Injectieplaatsen



Lyxumia moet onder de huid geïnjecteerd worden en kan in alle gebieden geïnjecteerd worden die hierboven blauw zijn gemarkeerd. Dat zijn de dij, buik of bovenarm. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u op de juiste manier injecteert.

Vragen en antwoorden

Wat moet ik doen als ik de Lyxumia-pen vergeet te activeren of mezelf injecteer voor activatie?

Als u zich heeft geïnjecteerd voor activatie van de pen, corrigeer dit dan niet door uzelf een tweede injectie te geven. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor advies over het controleren van uw bloedglucosespiegel.

Wat moet ik doen als er luchtbelletjes in de patroon zitten?

Het is normaal dat er kleine luchtbelletjes in de patroon zitten, dit is niet schadelijk voor u. Uw dosis zal juist zijn en u kunt de instructies gewoon blijven volgen. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u hulp nodig heeft.

Wat moet ik doen als er geen vloeistof uit de pen komt tijdens de activatie?

Het kan zijn dat de naald verstopt is of niet juist op de pen is gedraaid. Verwijder de naald van de pen, bevestig een nieuwe naald, en herhaal alleen stappen 4 en 5. Als er nog altijd geen vloeistof naar buiten komt, kan de Lyxumia-pen beschadigd zijn. Gebruik deze Lyxumia-verpakking niet. Neem contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige voor ondersteuning.

Wat moet ik doen als het volledig indrukken van de injectieknop moeilijk gaat?

Het kan zijn dat de naald verstopt is of niet juist op de pen is gedraaid. Trek de naald uit uw huid en verwijder de naald van de pen. Bevestig een nieuwe naald en herhaal alleen stappen D en E. Als het nog altijd moeilijk is om de injectieknop in te drukken dan kan de Lyxumia-pen beschadigd zijn. Gebruik deze Lyxumia-verpakking niet. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor ondersteuning.

Als u vragen heeft over Lyxumia of over diabetes, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, of neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen die te vinden is in de 'Bijsluiter: informatie voor de gebruiker' van Lyxumia (afzonderlijk bijgesloten in de doos).

Lyxumia

Lixisenatide

GEBRUIKSAANWIJZING

Startverpakking – bevat twee voorgevulde pennen met elk **14** dosissen.

Eén groene **10 microgram**-pen (Lyxumia 10 microgram oplossing voor injectie); elke dosis bevat **10 microgram in 0,2 ml**.

Eén paarse **20 microgram**-pen (Lyxumia 20 microgram oplossing voor injectie) elke dosis bevat **20 microgram in 0,2 ml**.

Rubriek 1 – BELANGRIJKE INFORMATIE

Lees deze instructies zorgvuldig door voordat u uw Lyxumia-pennen gaat gebruiken.

Bewaar deze instructies zodat u ze in de toekomst nog eens kunt raadplegen.

Informatie over de Lyxumia-pen

- **Injecteer slechts één dosis per dag.**
- Elke Lyxumia-pen bevat 14 vooraf ingestelde dosissen. De dosissen hoeven niet afgemeten te worden.
- Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige over hoe u op de juiste manier moet injecteren voordat u de pen gaat gebruiken.
- Als u niet zelf alle instructies kunt opvolgen of niet in staat bent om de pen te gebruiken (bijvoorbeeld omdat u slechtziend bent), gebruik de pen dan alleen als u daarbij geholpen wordt.

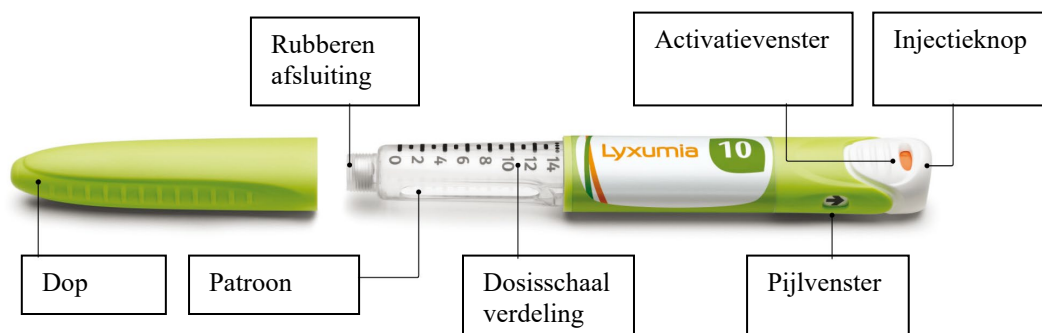
Over uw startverpakking

De Lyxumia startverpakking bevat twee verschillend gekleurde pennen. Elke pen bevat Lyxumia in een andere sterkte. Beide pennen worden op dezelfde manier gebruikt.

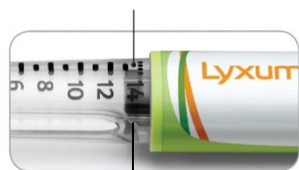
- De groene pen bevat 14 vooraf ingestelde dosissen. Elke dosis bevat 10 microgram Lyxumia.
 - De paarse pen bevat 14 vooraf ingestelde dosissen. Elke dosis bevat 20 microgram Lyxumia.
- U moet uw behandeling beginnen met de groene pen voor 10 microgram Lyxumia. Gebruik eerst alle 14 dosissen in deze pen. Ga daarna verder met de paarse pen voor 20 microgram Lyxumia.

Over uw Lyxumia-pennen

Groene pen voor 10 microgram Lyxumia



Paarse pen voor 20 microgram Lyxumia

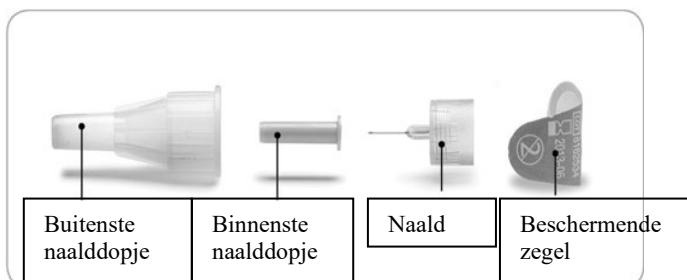


Zwarte zuiger

De zuiger zal na iedere injectie langs de dosisschaalverdeling verschuiven. In het bovenstaande voorbeeld laat het dosisaantal zien dat er nog 13 injecties over zijn.

- Deze pennen zijn bedoeld voor gebruik door één persoon. Deel ze niet met iemand anders.
- Controleer altijd het etiket om er zeker van te zijn dat u de juiste Lyxumia-pen heeft. Controleer ook of de uiterste houdbaarheidsdatum nog niet is verstreken. Het verkeerde geneesmiddel gebruiken kan schadelijk zijn voor uw gezondheid.
- Probeer de vloeistof niet met een injectiespuit uit de patroon te halen.

Over uw naald (apart geleverd)



- Gebruik alleen naalden die goedgekeurd zijn voor gebruik met Lyxumia. Gebruik voor uw Lyxumia-pen wegwerpnaalden met een dikte van 29G tot 32G. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige welke naalddikte en -lengte het meest geschikt zijn voor u.
- Als iemand anders de injectie geeft, moet deze persoon goed opletten dat hij/zij niet per ongeluk iemand verwondt met de naald. Hierdoor kunnen mogelijk infecties overgedragen worden.
- Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald. Dit helpt besmetting van Lyxumia en mogelijke verstopping van de naald te voorkomen.

Rubriek 2 – UW PEN VOORBEREIDEN VOOR GEBRUIK

Start met de groene pen voor 10 microgram Lyxumia.

- **Activeer de paarse pen voor 20 microgram Lyxumia niet voordat u de groene pen helemaal heeft opgebruikt.**
- **Activeer de pen op dezelfde dag als uw eerste injectie.**

Activeer eerst uw nieuwe pen

- **Voordat u een dosis injecteert:** voorafgaand aan de injectie moet u eerst overtollige vloeistof uit uw nieuwe pen verwijderen. Dit doet u één keer. Dit heet het 'activatieproces'. In de stappen 1 tot en met 5 hieronder wordt uitgelegd hoe dit moet.

- De activatie is nodig om ervoor te zorgen dat de pen goed werkt en dat de dosis voor uw eerste injectie juist is.
- **Herhaal het activatieproces niet**, omdat u dan geen 14 dosissen meer uit uw Lyxumia-pen kunt halen.

De plaatjes hieronder laten zien hoe het activatievenster op de injectieknop van uw pen verandert na activatie.

Nieuwe pen
(oranje venster)



Pen die klaar is voor injectie
(wit venster)



De pen is geactiveerd en klaar om te injecteren. Na activatie blijft het venster wit.

Hoe activeert u uw nieuwe Lyxumia-pen?

Stap 1 Trek de dop van de pen en controleer de pen



Controleer de vloeistof. De vloeistof moet helder en kleurloos zijn zonder deeltjes. Als dat niet het geval is, moet u de pen niet gebruiken. Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Controleer of het activatievenster oranje is.

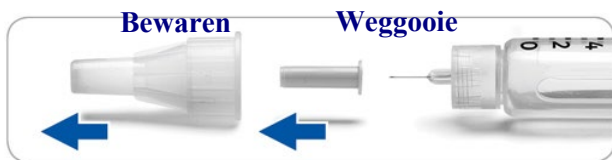
Stap 2 Bevestig een naald en verwijder de naalddopjes



Gebruik altijd een **nieuwe naald** voor activatie.

Verwijder de beschermende zegel van het buitenste naalddopje.

Houd de naald in het verlengde van de pen. Houd de naald recht terwijl u de naald op de pen vastdraait.



Pas op dat u zichzelf niet verwondt wanneer de naald niet meer afgedekt is.
Trek het binnenste en buitenste naalddopje van de naald. Bewaar het buitenste naalddopje; dit heeft u later weer nodig om de naald te verwijderen.

Stap 3 Trek de injectieknop uit



Trek stevig aan de injectieknop totdat deze stopt.



De pijl wijst nu in de richting van de naald.

Stap 4 Druk op de injectieknop en houd deze ingedrukt om overtollige vloeistof te verwijderen



Richt de naald in een geschikt opvangmiddel (bijvoorbeeld een kartonnen bekertje of een doekje) om de vloeistof op te vangen zodat u het daarna weg kunt gooien.

Druk de injectieknop helemaal in. U kunt een 'klik' horen of voelen.

Houd de injectieknop ingedrukt en tel langzaam tot 5 om ook de laatste druppels te verwijderen.



Als er geen vloeistof uitkomt, kijk dan in de rubriek 'Vragen en antwoorden'. Controleer of het activatievenster nu wit is.

Stap 5 De pen is nu geactiveerd.

Activeer deze pen niet nog een keer.

U hoeft de naald **niet** te vervangen tussen de activatie en uw eerste injectie.

Ga voor uw eerste injectie direct door naar rubriek 3 – Stap C.

Zie ommezijde

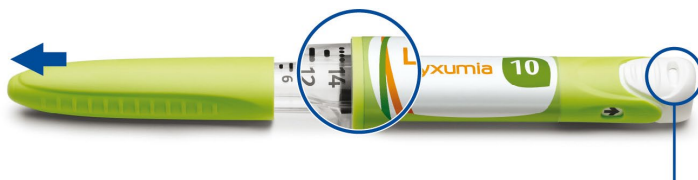
Rubriek 3 - DAGELIJKS GEBRUIK VAN DE PEN

Voer de instructies in deze rubriek alleen uit als het activatievenster wit is.

Injecteer elke dag slechts één dosis.



Stap A. Trek de dop van de pen en controleer de pen



Controleer de vloeistof. De vloeistof moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn. Als dat niet zo is, gebruik deze startverpakking dan niet. Kijk in de rubriek 'Vragen en antwoorden' als u luchtbelletjes ziet.

Controleer het aantal dosissen dat nog in de pen zit. Dit kunt u zien aan de plek waar de zwarte zuiger op de dosisschaalverdeling staat.

Controleer of het activatievenster wit is. Als het oranje is, ga dan naar rubriek 2.
Controleer het etiket op uw pen om er zeker van te zijn dat u het juiste geneesmiddel heeft.

Stap B. Bevestig een nieuwe naald en verwijder de naalddopjes



Gebruik voor elke injectie altijd een **nieuwe naald**.
Verwijder de beschermende zegel van het buitenste naalddopje.
Houd de naald in het verlengde van de pen. Houd de naald recht terwijl u de naald op de pen vastdraait.



Pas op dat u zichzelf niet verwondt wanneer de naald niet meer afgedekt is.

Trek het binnenste en buitenste naalddopje van de naald. Bewaar het buitenste naalddopje; dit heeft u later weer nodig om de naald te verwijderen.

Stap C. Trek de injectieknop uit



Trek stevig aan de injectieknop totdat deze stopt.



De pijl wijst nu in de richting van de naald.

Stap D. Druk op de injectieknop en houd deze ingedrukt om de dosis te injecteren





Pak een huidplooi vast en breng de naald in (zie de rubriek 'Injectieplaatsen' voor informatie over waar u moet injecteren).

Druk de injectieknop helemaal in. U kunt een 'klik' horen of voelen.

Houd de injectieknop ingedrukt en tel langzaam tot 5 om de volledige dosis te krijgen.

Uw dosis is nu toegediend. Trek de naald uit uw huid.

Stap E. Verwijder de naald na elke injectie en gooi de naald weg



Leg het buitenste naalddopje op een plat oppervlak. Steek de naald in het buitenste naalddopje. Doe het buitenste naalddopje weer op de naald.



Knijp in het buitenste naalddopje om de naald vast te houden en draai de naald los van de pen.



Vraag uw apotheker hoe u de naald die u niet meer gebruikt moet weggooien. Doe de dop weer op de pen.

Stap F. Herhaal alle stappen in rubriek 3 voor elke injectie.

Gooi de pen 14 dagen na activatie weg. Doe dit ook zelfs als er nog wat geneesmiddel in de pen zit.

Nadat u de groene pen weg heeft gegooid, gaat u verder naar rubriek 4 om te beginnen met het gebruik van de paarse pen.

Rubriek 4 – OVERSTAPPEN OP DE PAARSE PEN

Opgebruikte groene 10 microgram-pen



De groene pen voor 10 microgram Lyxumia is leeg wanneer de zwarte zuiger op '0' staat op de dosisschaalverdeling en de injectieknop niet meer helemaal uitgetrokken kan worden.

Wanneer de groene pen voor 10 microgram Lyxumia leeg is, moet u uw behandeling voortzetten door uw volgende injectie te nemen met de paarse 20 microgram Lyxumia-pen, wanneer het tijd is. Deze pen wordt op precies dezelfde manier gebruikt als de groene pen.

Gebruik van de paarse 20 microgram-pen



Activatie van de paarse 20 microgram-pen

De paarse pen voor 20 microgram Lyxumia moet ook geactiveerd worden voor gebruik. Volg alle stappen in rubriek 2.

Gebruik van de paarse 20 microgram-pen

Om een dosis te injecteren met de paarse pen voor 20 microgram Lyxumia, volgt u alle stappen in rubriek 3. Herhaal rubriek 3 voor uw dagelijkse injecties totdat uw pen leeg is.

Activatie- en weggooitabel

Noteer in de tabel de datum waarop u uw pen heeft geactiveerd en de datum waarop u de pen 14 dagen later weg moet gooien.

Pen	Datum activatie	Datum weggooien
10 microgram	/ /	/ /
20 microgram	/ /	/ /

Bewaren

Algemene informatie

- Bewaar uw Lyxumia-pennen op een veilige plaats, buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Bescherm uw Lyxumia-pennen tegen stof en vuil.
- Doe de dop na ieder gebruik weer op de pen ter bescherming tegen licht.
- Gebruik Lyxumia niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor activatie van de pen:

- Bewaar uw ongebruikte Lyxumia-pennen in de koelkast (2°C – 8°C).
- Bewaar Lyxumia-pennen niet in de vriezer en gebruik Lyxumia niet meer als het bevroren is geweest.
- Laat uw pen voor gebruik op kamertemperatuur komen.

Na activatie van de pen:

- Nadat u uw Lyxumia-pen heeft geactiveerd, moet u de pen bewaren beneden 30°C. Bewaar Lyxumia na activatie niet in de vriezer.
- Bewaar uw Lyxumia-pen zonder dat er een naald aan bevestigd is. Een bevestigde naald kan besmetting en mogelijk inlaat van lucht veroorzaken, wat de nauwkeurigheid van de dosis kan beïnvloeden.
- Nadat uw Lyxumia-pen is geactiveerd, kunt u deze maximaal 14 dagen gebruiken. Gooi een gebruikte Lyxumia-pen na 14 dagen weg. Doe dit ook zelfs als er nog wat geneesmiddel in de pen zit.

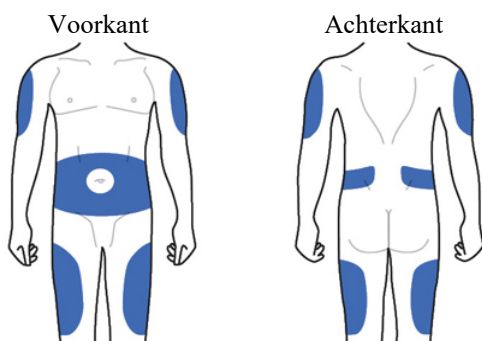
Weggoeien

- Doe de dop weer op de pen voordat u uw Lyxumia-pen weggooit.
- Gooi uw Lyxumia-pen weg; vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen die u niet meer gebruikt moet weggooien.

Onderhoud

- Ga voorzichtig om met uw Lyxumia-pen.
- U kunt de buitenkant van uw Lyxumia-pen reinigen met behulp van een vochtige doek.
- Dompel uw Lyxumia-pen niet onder, was de pen niet en doe er geen vloeistoffen op (smeren). Dit kan de pen beschadigen.
- Als u denkt dat uw Lyxumia-pen beschadigd zou kunnen zijn, gebruik hem dan niet. Neem een nieuwe pen. Probeer de pen niet te repareren.

Injectieplaatsen



Lyxumia moet onder de huid geïnjecteerd worden en kan in alle gebieden geïnjecteerd worden die hierboven blauw zijn gemarkeerd. Dat zijn de dij, buik of bovenarm. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u op de juiste manier injecteert.

Vragen en antwoorden

Wat moet ik doen als ik de Lyxumia-pen vergeet te activeren of mezelf injecteer voor activatie?

Als u zich heeft geïnjecteerd voor activatie van de pen, corrigeer dit dan niet door uzelf een tweede injectie te geven. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor advies over het controleren van uw bloedglucosespiegel.

Wat moet ik doen als er luchtbelletjes in de patroon zitten?

Het is normaal dat er kleine luchtbelletjes in de patroon zitten, dit is niet schadelijk voor u. Uw dosis zal juist zijn en u kunt de instructies gewoon blijven volgen. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u hulp nodig heeft.

Wat moet ik doen als er geen vloeistof uit de pen komt tijdens de activatie?

Het kan zijn dat de naald verstopt is of niet juist op de pen is gedraaid. Verwijder de naald van de pen, bevestig een nieuwe naald, en herhaal alleen stappen 4 en 5. Als er nog altijd geen vloeistof naar buiten komt, kan de Lyxumia-pen beschadigd zijn. Gebruik deze Lyxumia-startverpakking niet. Neem contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige voor ondersteuning.

Wat moet ik doen als het volledig indrukken van de injectieknop moeilijk gaat?

Het kan zijn dat de naald verstopt is of niet juist op de pen is gedraaid. Trek de naald uit uw huid en verwijder de naald van de pen. Bevestig een nieuwe naald en herhaal alleen stappen D en E. Als het nog altijd moeilijk is om de injectieknop in te drukken dan kan de Lyxumia-pen beschadigd zijn. Gebruik deze Lyxumia-startverpakking niet. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor ondersteuning.

Als u vragen heeft over Lyxumia of over diabetes, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige, of neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen die te vinden is in de 'Bijsluiter: informatie voor de gebruiker' van Lyxumia (afzonderlijk bijgesloten in de doos).